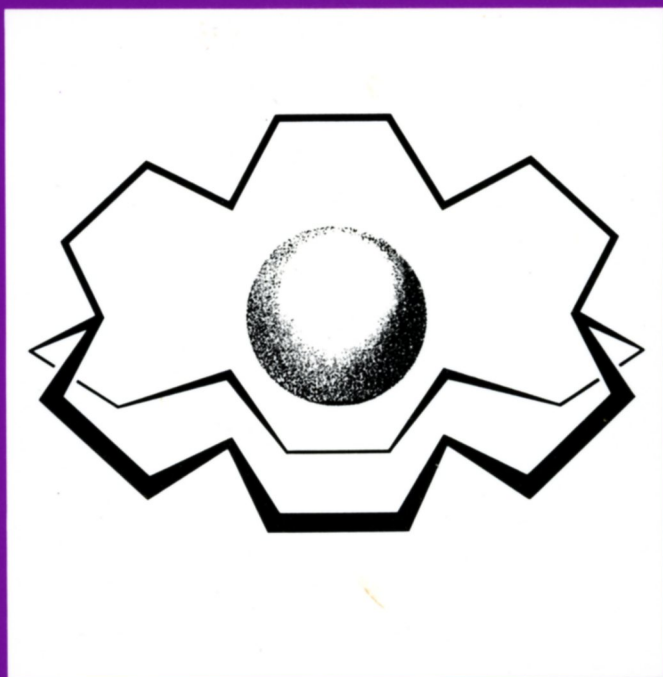


Bernard Dietrich • Paulette Viout
Jean-Marie Lehn

Aspects de la chimie des composés macrocycliques



S A V O I R S A C T U E L S

InterEditions/Editions du CNRS

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Aspects de la chimie
des composés macrocycliques



Aspects de la chimie des composés macrocycliques

notes rédigées, augmentées et actualisées par
Bernard Dietrich (CNRS, Strasbourg)
et
Paulette Viout (CNRS, Thiais)

sur la base des cours professés
au Collège de France par
Jean-Marie Lehn

S A V O I R S A C T U E L S

InterEditions/Editions du CNRS

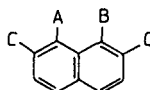
© 1991, **InterEditions**, 7, rue de l'Estrapade, 75005 Paris
et
Editions du CNRS, 1, place Aristide Briand, 92195 Meudon.

Tous droits réservés. Aucun extrait de ce livre ne peut être reproduit, sous quelque forme ou par quelque procédé que ce soit (machine électronique, mécanique, à photocopier, à enregistrer ou toute autre) sans l'autorisation écrite préalable de InterEditions.

ISBN 2-7296-0158-9
ISBN 2-222-03986-X

ERRATUM

Un défaut d'impression a rendu illisible la figure 3.85, page 317, que voici :



	A	B	C
1	NH ₂	NH ₂	H
2	NH Me	NH Me	H
3	N Me ₂	NH Me	H
4	N Me ₂	N Me ₂	H
5	NEt ₂	NEt ₂	H
6	N Me ₂	N Me ₂	OMe
7	NEt ₂	NEt ₂	OMe

Figure 3.85 Diamino-1,8 naphthalènes diversement substitués (232).

Table des matières

Préface	XIII
Introduction	XV
Note sur la nomenclature	XXI

PREMIÈRE PARTIE

SYNTHÈSE DES MACROCYCLES

Chapitre 1 : Principes de synthèse	3
1.1 Influence de la longueur de la chaîne sur la formation des cycloalcanes	4
1.2 Influence de la nature des atomes et des groupes de la chaîne sur la formation des cycles	8
1.2.1 Hétéroatomes	8
1.2.2 Groupes rigides	9
1.2.3 Substituants gem-diméthyle	11
1.3 Influence du type de cyclisation sur la formation des macrocycles	13
Chapitre 2 : Cyclisation	15
2.1 Principes et concepts	15
2.2 Cyclisation sous contrôle diffusionnel	16
2.2.1 Interaction donneur-accepteur intramoléculaire	16
2.2.2 Excimère - Exciplexe	19
2.2.3 Excimères et Exciplexes intramoléculaires	20
2.2.4 Extinction de fluorescence par transfert d'énergie intramoléculaire	22
2.2.5 Extinction de fluorescence par transfert d'électron intramoléculaire	23
2.3 Cyclisation sous contrôle conformationnel	24
2.3.1 Transfert d'électron	24
2.3.2 Extinction de phosphorescence	26
2.4 Cyclisations internes. Fonctionnalisation à distance	28
2.4.1 Oxydations par l'anhydride chromique	28
2.4.2 Fonctionnalisation photochimique par la benzophénone	30
2.4.3 Chloration à distance	34
2.4.4 Association temporaire entre le réactif et le substrat	36

Chapitre 3 : Méthodes de cyclisation	39
3.1 Méthode de haute dilution.....	39
3.1.1 Principe	39
3.1.2 Mise en œuvre	40
3.2 Dépolymérisation	42
3.3 Cyclisation sur support.....	44
3.3.1 Principe	44
a) endo-support	44
b) exo-support	45
3.3.2 Cyclisation sur support interne	46
a) Réaction « Zip ». Transamidation	46
b) Réactions de coupure d'un système bicyclique	49
3.3.3 Cyclisation sur support externe : métalloïdes.....	54
3.3.4 Cyclisation sur support externe : cations métalliques.....	62
a) Principe.....	62
b) Orientation des condensations (1 + 1) ou (2 + 2) entre une diamine et un composé dicarboxylé.....	67
c) Synthèse de ligands par exo- ou endo-supports.....	73
d) Synthèse de ligands contenant une superstructure.....	74
e) Utilisation d'un cation métallique comme support pour la synthèse des caténanes.....	76
3.3.5 Réactif support. Métathèse des cyclooléfines	78
3.4 Auto-assemblage d'unités rigides	79
3.4.1 Synthèse de porphyrines.....	80
a) Condensation tétrapyrrolique	80
b) Formation de porphyrine à partir d'alcool pyrrolique	81
c) Synthèse de porphyrines encombrées	82
3.4.2 Thiaporphyrines	84
3.4.3 Composés tétrahétérocycliques voisins des porphyrines.....	85
a) Sous-unités pyrrole	85
b) Sous-unités furanne	86
c) Sous-unités thiophène	87
d) Combinaison de sous-unités différentes.....	88
3.4.4 Macrocycles phénol-aldéhyde	89
a) Condensation du résorcinol avec le benzaldéhyde.....	89
b) Condensation du phénol avec le formaldéhyde	90
c) Condensation du vétratol avec le formaldéhyde	92
d) Réplication d'un dérivé du cyclotrivératrylène	93
e) Cavitants.....	94
f) Sphérants	96
3.5 Polyéthers macrocycliques. Composés couronne	98
3.5.1 Méthodes générales de synthèse	98
a) Polyaza-macrocycles et autres macrocycles polyhétéroatomiques	99
b) Macrocycles à fonctions latérales	101
3.5.2 Introduction de sous-unités cycliques	102
3.5.3 Introduction de sous-unités chirales.....	102

Table des matières

VII

3.5.4 Cyclooligomérisation cationique de l'oxyde d'éthylène	108
a) En présence d'un acide de Lewis	108
b) En présence de sels métalliques	111
3.5.5 Cyclisation sur support	112
a) Etude cinétique de l'effet de support	112
b) Interprétation de l'effet de support métallique	114
c) Exemples de l'effet de support dans la synthèse des macrocycles [15-O-5], [12-O-4] et [24-O-8]	114
d) Stabilisation par complexation	116
3.6 Lactones macrocycliques. Macrolides	117
3.6.1 Méthodes générales de macrolactonisation	117
3.6.2 Cyclisation d' ω -halocarboxylates	118
a) Etude cinétique	118
b) Double lactonisation	118
c) Effet césium	119
d) Application de l'effet césium	121
e) Carboxylate de tétraalkylammonium	123
3.6.3 Cyclisation d' ω -hydroxy-acides	123
a) Double activation	123
b) Activation du réactif de Mukaiyama par complexation avec Ag^+	126
c) Autres groupes activants pour la lactonisation	128
d) Activation et cyclisation par les sels d'onium	130
e) Activation et cyclisation par l'oxyde de dibutylétain	133
f) Activation par la phényl-1 tétrazoline-2 thione-5	135
g) Activation par le chlorure de N,N,N',N'-tétraméthylchloroformamidinium	136
h) Macrolactonisation par contrôle des étapes de transfert de proton	137
i) Activation inverse	138
j) Lactonisation des ω -hydroxy-acides diprotégés	138
k) Cyclisation d'un ω -hydroxy-acide après transformation en alcoxyde de potassium. Utilisation d'un éther-couronne comme support interne	139
3.6.4 Méthodes diverses de macrolactonisation	143
a) Translactonisation	143
b) Oligomérisation	145
c) Catalyse triphasique	147
d) Catalyse par transfert de phase solide-liquide	149
e) Cyclisation sur polymère	151
3.6.5 Macrolactonisation par formation de liaisons carbone-carbone	151
a) Réaction d'un dibromure allylique avec le nickel-tétracarbone	152
b) Cyclisation utilisant des intermédiaires organo-palladiés ..	152
c) Synthèse photochimique	154
d) Couplage oxydant d'esters diacétyléniques	154
3.6.6 Lactonisation de systèmes très complexes. Thiolactones	155

3.7 Lactames macrocycliques	157
3.7.1 Alcaloïdes macrocycliques à spermidine	157
a) Réaction intramoléculaire d'un chlorure d'acide avec une amine	157
b) Réaction intramoléculaire d'un amino-ester en présence d'imidazole.....	158
c) Activation par l'hydroxypipéridine	158
d) Activation par le thiophénol	158
e) Activation par la thiazolidine-thione-2	160
f) Cyclisation par le sel de potassium d'un tosylamide.....	161
3.7.2 Formation de la fonction lactame dans la rifamycine	161
3.7.3 Synthèse de lactames à l'aide de diazasilolidines	162
3.7.4 Cyclopeptides	164
3.8 Macrocycles hydrocarbonés	165
Bibliographie de la première partie.....	171

DEUXIÈME PARTIE

COMPLEXES MACROCYCLIQUES - CRYPTATES

Introduction	183
Chapitre 1 : Complexes macrocycliques synthétiques	185
1.1 Complémentarité cavité-cation.....	185
1.1.1 Conformation du macrocycle.....	185
a) Complémentarité de type « clé » et « serrure »	185
b) Ajustement induit	186
1.1.2 Tailles relatives du cation et de la cavité	188
a) cation > cavité.....	188
b) cation < cavité.....	191
1.2 Effet de l'anion	194
1.3 Participation de molécules d'eau	197
1.4 Interactions latérales	200
1.5 Formation d'une deuxième couche de coordination.....	205
1.6 Complexes divers	208
1.7 Sites de complexation différents de l'oxygène	210
1.7.1 Aza-oxa macrocycles	210
a) Obtention	210
b) Structures	213
1.7.2 Oxa-thia macrocycles	214
a) Obtention	214
b) Structures	216
Chapitre 2 : Ionophores macrocycliques naturels	219
2.1 Introduction	219

Table des matières

IX

2.2	Eléments structuraux	220
2.2.1	Peptides	220
	a) Liaisons hydrogène.....	221
	b) Chaînes latérales.....	221
2.2.2	Depsipeptides et depsides	221
2.3	Cyclodepsipeptides et leurs complexes	222
2.3.1	Valinomycine	223
	a) Historique.....	223
	b) Conformation	223
	c) Complexe valinomycine-K ⁺	225
	d) Complexe valinomycine-Na ⁺	228
2.3.2	Beauvericine. Enniatines A et B	229
	a) Complexes de la beauvericine	230
	b) Complexes Enniatine-K ⁺	231
2.4	Cyclopeptides	232
2.4.1	Antamanide	232
2.4.2	Gramicidine S.....	235
2.4.3	Cyclopeptides synthétiques.....	236
	a) Cyclo-(L-Pro-Gly) ₃	236
	b) Cyclo-(D-Val-L-Pro-L-Val-D-Pro). Prolinomycine	239
	c) Cyclopeptide chargé.....	240
	d) Peptides cycliques de la sarcosine	240
2.5	Les depsides et leurs complexes métalliques	244
2.5.1	Nactines.....	244
2.5.2	Analogues synthétiques des nactines	248
2.6	Canaux moléculaires transmembranaires.....	250
2.6.1	Gramicidines	251
	a) Formation de canaux transmembranaires	251
	b) Mécanisme d'action des gramicidines	251
2.6.2	Alaméthicine et Suzukacilline	253
2.6.3	Canal synthétique.....	257
Chapitre 3 : Ligands macrobicycliques. Cryptants		259
3.1	Introduction	259
3.1.1	Généralités.....	259
3.1.2	Nature des atomes en tête de pont	261
	a) Atomes de carbone.....	261
	b) Atomes d'azote	262
3.2	Stratégies de synthèse	262
3.2.1	Synthèse par étapes	262
	a) Diamines macrobicycliques. Cryptants	267
	b) Propriétés conformationnelles des systèmes bicycliques azotés	263
	c) Autres sites de complexation dans les chaînes	264
	d) Cryptants substitués	265
	e) Synthèse de cryptants sous haute pression	270

f) Systèmes macrobicycliques ayant des atomes de carbone en tête de pont	271
g) Composés macrobicycliques fonctionnalisés	279
h) Macrobicycles à sites rédox	281
3.2.2 Condensation de deux tripodes.....	282
3.2.3 Variante de la condensation de deux tripodes (obturation par tripodes).....	287
3.2.4 Cyclisations avec support interne	290
a) Support N-N	290
b) Support N-H	293
3.2.5 Cyclisations avec support externe.....	294
a) Sépulchrates	294
b) Cryptants photoactifs.....	302
c) Macrobicycles et macrotricycles comme modèles de la porphyrine	303
3.2.6 Divers	306
a) Porphyrine-quinone	306
b) Peptide bicyclique	306
3.3 Complexes macrocycliques et macrobicycliques. Cryptates	308
3.3.1 Transfert de proton	309
a) Généralités	309
b) Transfert de proton entre sites azotés : $[\text{NH} \cdots \text{N}]^+ \rightarrow [\text{N} \cdots \text{HN}]^+$	309
c) Mécanisme du transfert $[\text{H}_3\text{NH}^+ \cdots \text{NH}_3] \rightarrow [\text{H}_3\text{N} \cdots \text{HNH}_3^+]$	310
d) Liaison hydrogène symétrique du type $[\text{N} \cdots \text{H} \cdots \text{N}]^+$	311
e) Vitesse de transfert de proton	312
f) Rôle de la symétrie sur l'effet tunnel dans le transfert de proton	312
g) Mécanisme de transfert intramoléculaire de deux protons	315
h) Transfert de proton très lent	317
3.3.2 Transfert de proton dans les cryptates de proton	320
a) Propriétés acido-basique des cryptants	320
b) Méthodes d'étude du transfert de proton	323
c) Cinétique de formation et structure cristalline d'un cryptant diprotoné « endo-endo »	325
d) Protonation du cryptant [1.1.1]	327
e) Structures aux rayons X des cryptates de proton	331
3.3.3 Cryptates métalliques : complexes d'inclusion macrobicycliques	333
a) Généralités	333
b) Formation des complexes	333
c) Conformation des cryptates	334
d) Etude comparative des structures des cryptates	335
3.3.4 Stabilité et sélectivité des complexes macrocycliques	337
a) Complémentarité cation/cavité.....	338
b) Effet des substituants.....	343
c) Effet macrocyclique	345

d) Formation de complexes entre deux molécules de ligand et un cation ($2L : M^+$) : gros cation + petite cavité	345
e) Elaboration d'un récepteur spécifique du cation Li^+	346
f) Effet du milieu	349
g) Contrôle stéréochimique de la stabilité des complexes. Effet de la conformation du macrocycle	351
h) Effet des groupes latéraux	351
i) Cas des cations onium	356
j) Introduction de sites de liaison différents de l'oxygène....	357
k) Protocontrôle de l'extraction et du transport ionique par couplage de la complexation et de l'irradiation	358
l) Propriétés complexantes des sphérants.....	360
m) Stabilité des complexes formés par les macrocycles naturels	364
3.3.5 Stabilité et sélectivité des cryptates, complexes macrobicycliques	365
a) Ligands diaza-polyoxa-macrobicycliques : cryptates de cations alcalins et alcalino-terreux	365
b) Ligands polyaza-polyoxa-macrobicycliques : cryptates de cations de transition et de cations toxiques lourds	367
c) Cryptants lipophiles. Contrôle de la sélectivité M^{2+}/M^+ ..	370
d) Effet de la taille du ligand sur le potentiel rédox.....	375
e) Thermodynamique de la complexation par les cryptants ..	375
f) Applications de la sélectivité de la complexation des cations par les cryptants macrobicycliques.....	379
Bibliographie de la deuxième partie	381
Illustrations : crédits spéciaux	395
Index	399

Préface

Le présent ouvrage utilise comme canevas les cours de chimie des composés macrocycliques que j'ai professés au Collège de France dans le cadre de la Chaire de Chimie des Interactions Moléculaires sur une période de deux ans (1981-82 et 1982-83).

Ils étaient destinés à couvrir de façon étendue mais non exhaustive le vaste panorama de la chimie des composés macrocycliques et macropolycycliques. Ce domaine s'est développé très fortement au cours des vingt dernières années, principalement dans le but de mettre au point des agents complexants, des récepteurs moléculaires, capables de lier de manière très efficace et très sélective des substrats donnés. Ainsi, par la mise en œuvre d'interactions moléculaires spécifiques et de critères de complémentarité entre les géométries et les sites de liaison, s'est construite une chimie de la reconnaissance moléculaire, un pilier majeur de l'édifice de la **chimie supramoléculaire**. Un attrait tout particulier en est son caractère fortement interdisciplinaire, faisant appel à la chimie organique, inorganique, physique et analytique, ainsi qu'à de nombreuses analogies avec des phénomènes biologiques. De multiples laboratoires se sont engagés progressivement dans cette voie nouvelle et y déploient une intense activité.

Du ligand au complexe, du récepteur à la supermolécule, le but de ces cours était de présenter la très grande variété des structures et des propriétés des composés macrocycliques et macropolycycliques, en allant dans le sens d'un accroissement progressif de la complexité des types structuraux, partant des voies de synthèse et aboutissant aux aptitudes à lier divers substrats. Il s'agissait plus de mettre en lumière l'immense diversité du domaine couvert, d'en peindre des aspects majeurs et d'en indiquer des lignes de développement que de donner une description exhaustive.

Tout au long de cette exposition, diverses digressions se sont greffées sur le tronc principal. Elles étaient destinées à attirer l'attention de manière plus générale sur certains phénomènes qui s'exprimaient de façon particulière dans les composés macrocycliques.

A partir de cette trame, Bernard Dietrich et Paulette Viout ont écrit un ouvrage beaucoup plus fourni et plus complet que ne pouvaient l'être les cours sur lesquels il est basé. Ils ont développé, complété et actualisé les

thèmes des cours au point que le produit fini est devenu leur œuvre à eux. Je tiens à les en remercier très sincèrement car sans l'impressionnant travail réalisé, les documents initiaux seraient restés ce qu'ils étaient, des notes de cours.

Jean-Marie Lehn

Les auteurs tiennent à remercier vivement Madame Cécile Bertrand pour le travail de dactylographie qu'elle a mené avec beaucoup de compétence et de patience. Leurs remerciements vont également à Madame Françoise Le Goff pour la réalisation et la qualité des nombreux dessins qui illustrent le texte.

Introduction

Les systèmes cycliques, $\text{cyclo}(\text{CH}_2)_n$ peuvent se classer en quatre familles : *petits cycles* ($n = 3,4$), *cycles normaux* ($n = 5,6,7$), *cycles moyens* ($n = 8-11$), *grands cycles* ($n \geq 12$). Cette classification s'est faite à partir de la constatation ancienne que l'accès synthétique à chacune de ces familles nécessitait, soit la modification d'une méthode bien adaptée à une autre des catégories, soit la mise au point d'une méthode particulière.

Les cycles normaux remontent à l'origine de la chimie organique et ont été largement étudiés.

La longue fascination pour les petits cycles est à mettre en parallèle avec le développement des théories des liaisons; la synthèse de cycles « tendus » a été un défi permanent aux théories existantes.

L'obtention de cycles moyens et grands a été assez bien étudiée il y a environ cinquante ans et certaines grandes règles dans ce domaine, établies à cette époque. Sont à citer les noms de Ruggli, Ruzicka, Stoll, Lüttringhaus, Prelog, Ziegler. Pendant les quelques décennies suivantes l'intérêt pour les macrocycles a été plus sporadique.

La deuxième moitié des années soixante marque les débuts de la chimie macrocyclique actuelle avec la prise de conscience de l'aptitude des structures macrocycliques à donner naissance à des agents complexants particulièrement efficaces et sélectifs. Tel est aussi le cas pour divers macrocycles naturels, par exemple de nature peptidique ou depsipeptidique telle la valinomycine, dont il sera beaucoup question plus loin. De nombreuses substances naturelles possèdent ainsi une structure macrocyclique, qu'elles présentent ou non des propriétés complexantes. Quelques exemples en illustreront la variété.

Les *antibiotiques cycliques* constituent une classe forte d'un nombre impressionnant de représentants (Fig. I.1); nous mentionnerons dans la deuxième partie ceux ayant des propriétés complexantes vis-à-vis des cations.

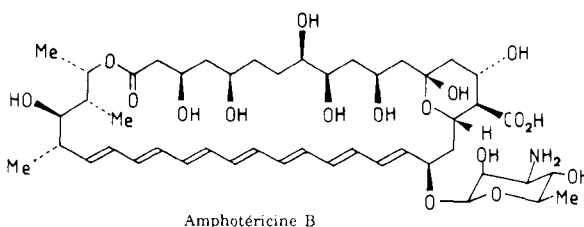


Figure I.1

Les *cyclodextrines* et certains de leurs dérivés sont capables de lier divers substrats moléculaires et d'effectuer sur eux des réactions qui peuvent servir de modèle à certains processus enzymatiques (Fig. I.2).

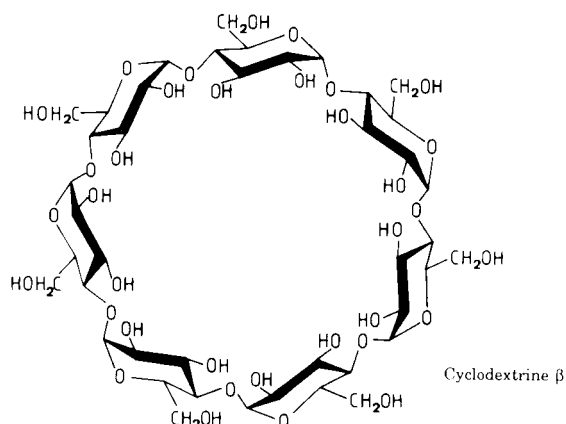


Figure I.2

Ces deux classes ont été les plus abondamment étudiées mais bien d'autres macrocycles sont présents dans les systèmes vivants. Certains alcaloïdes sont macrocycliques (Fig. I.3).

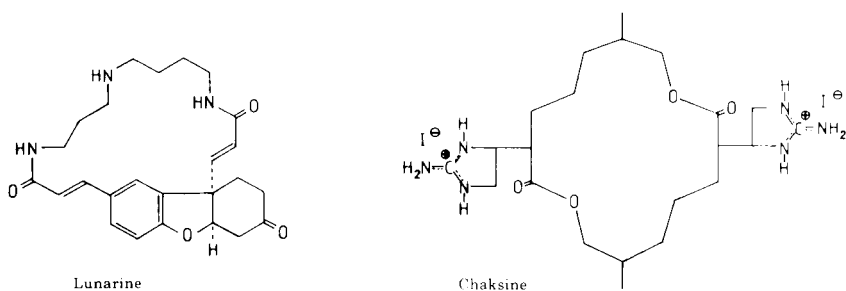
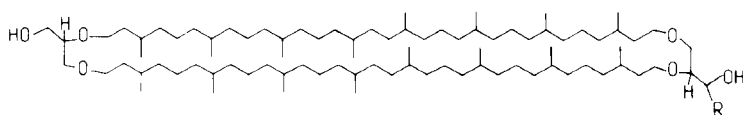


Figure I.3

Des macrocycles de très grande taille ayant des propriétés de bolaamphiphiles se rencontrent dans les membranes lipidiques de certaines bactéries se développant dans des conditions plutôt vigoureuses (pH ~ 2, t = 85°C; Fig. I.4).



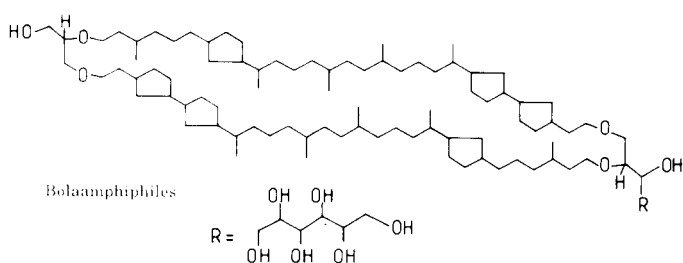


Figure I.4

La chimie marine a révélé un grand nombre de macrocycles, certains présentant d'intéressantes propriétés antinéoplastiques; leurs structures sont parfois surprenantes (Fig. I.5).

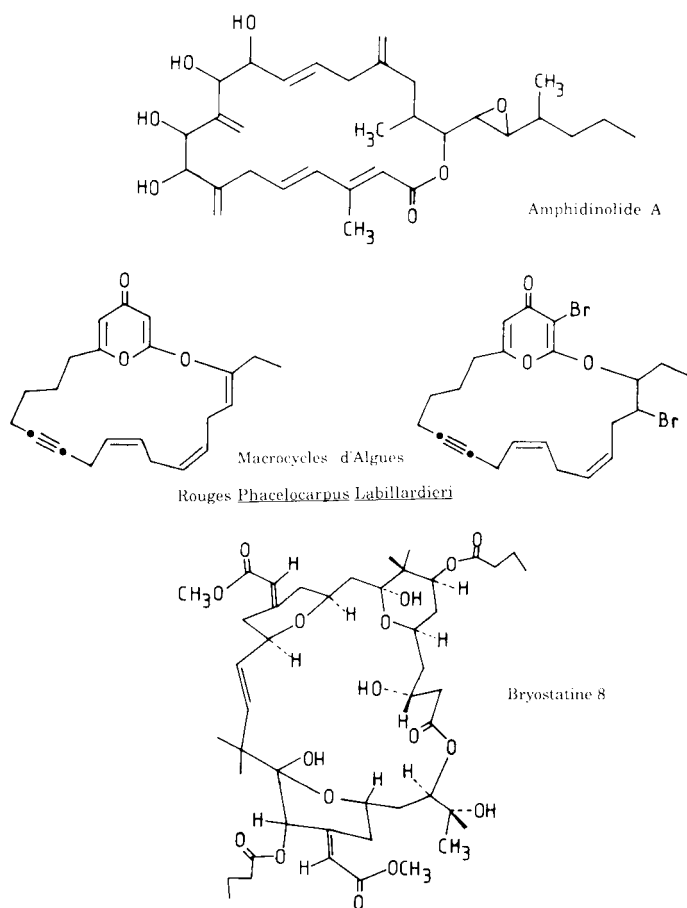


Figure I.5

Certains *macrobicycles* naturels existent aussi, telles la phalloïdine tirée du champignon vénéneux, l'amanite phalloïde. D'autres exemples sont connus (Fig. I.6).

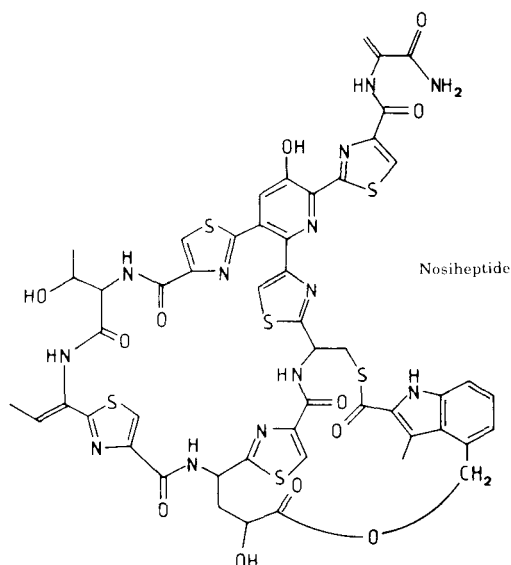
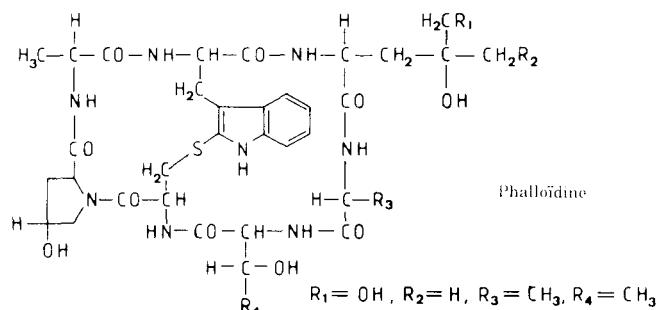
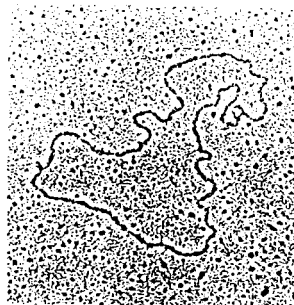


Figure I.6

Citons enfin les immenses macrocycles d'ADN circulaire (Fig. I.7).

Parallèlement à cette mise au jour de nombreux macrocycles naturels, une chimie synthétique des macrocycles s'est développée. Basés sur des constituants naturels, les amino-acides, un grand nombre de cyclopeptides ont été synthétisés et étudiés. Leurs applications, tant fondamentales (conformation, transport d'ions, etc.) que pratiques (activité biologique) sont très importantes. Sur l'impressionnant volume d'études consacrées aux systèmes macro-



ADN circulaire

Figure I.7

cycliques naturels nous ne mentionnerons que quelques points très particuliers.

Si la structure macrocyclique est si largement répandue dans la nature on peut en conclure que cet agencement cyclique présente, par rapport à un enchaînement linéaire, certaines caractéristiques « utiles » pour les fonctions à remplir. La chimie de la reconnaissance moléculaire a pris en compte, dès ses origines, cette constatation fondamentale et *l'organisation* du ligand est un concept de base de la chimie supramoléculaire.

Ainsi, des structures linéaires aux structures macrocycliques puis macropolycycliques, la maîtrise de la forme moléculaire s'affine, permettant de réaliser une correspondance de plus en plus parfaite entre le récepteur et son substrat, entre la serrure et la clé pour reprendre l'image d'Emil Fischer. C'est cette voie allant dans le sens d'une complexité croissante qui sera suivie ici.

Note sur la nomenclature

La rapide croissance du nombre des composés macrocycliques, naturels ou synthétiques, pose le difficile problème de la *nomenclature* de ces substances.

Pour les macrocycles naturels, la tradition permet au groupe ayant isolé la substance et/ou élucidé sa structure de proposer un nom qui rappelle souvent l'origine naturelle du produit (Exemple : la phalloïdine est contenue dans l'*Amanita phalloïdes*) ou une dénomination englobant une caractéristique structurale et l'origine du produit (Exemple : la valinomycine ne contient qu'un seul type d'acide aminé, la valine, et elle est extraite de *Streptomyces fulvissimus*).

Pour les systèmes macrocycliques ou macropolycycliques synthétiques, la situation est plus délicate et, il faut le reconnaître, encore extrêmement confuse. Il est clair que la complexité des composés rend la nomenclature officielle (IUPAC) inutilisable en pratique. Le biais utilisé par les chercheurs est la création de nom pour chaque nouvelle classe de macrocycles. Sont ainsi nés les noms : éther-couronne, cryptant, sphérant, cavitant, carcérant, sépulchrant, coronant, podant, calixarène, etc., une bien longue liste qui s'allonge rapidement.

La nomenclature simplifiée, adoptée dans les publications, varie selon les auteurs (Exemple : [18] crown-6, 18-C-6, 18 < O₆ - coronant - 6 >, 18-0-6, etc.). Cette diversité explique que nous n'ayons pas cherché à imposer un formalisme strict : la nomenclature ou plutôt *les* nomenclatures que nous utilisons dans cet ouvrage reflètent la variété des systèmes de la littérature. Il est en revanche évident que le symbolisme utilisé est à chaque fois soigneusement précisé.

PREMIÈRE PARTIE

Synthèse des macrocycles

CHAPITRE 1

Principes de synthèse

La formation d'un macrocycle peut être réalisée à partir d'une chaîne ou d'un ensemble de fragments linéaires. Quelles que soient la nature des produits de départ et la méthode utilisée, la dernière étape de la cyclisation est presque toujours la connexion des deux extrémités d'une chaîne. Cependant, cette chaîne peut être le produit de départ lui-même, ou résulter d'un assemblage *in situ* de fragments bifonctionnels.

Plusieurs modes d'obtention d'un macrocycle peuvent être envisagés : cyclisation simple ou par l'intermédiaire d'une autre molécule (obturation), condensation de deux ou quatre fragments identiques ou différents (Fig. 1.1).

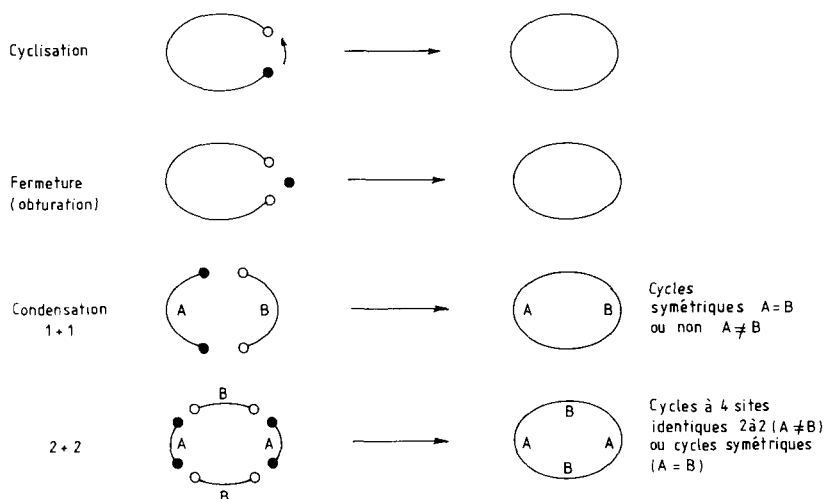


Figure 1.1 Quelques modes de cyclisation.

Le problème fondamental de la synthèse d'un macrocycle à partir d'une chaîne est de favoriser la cyclisation, c'est-à-dire la réaction intramoléculaire

(a) par rapport à l'enchaînement bout à bout conduisant à la polycondensation, réaction intermoléculaire (b) (Fig. 1.2).

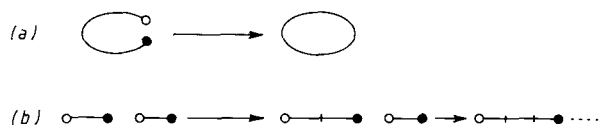


Figure 1.2 Cyclisation (a) et polycondensation (b) d'une chaîne.

Il faut donc analyser les facteurs qui peuvent privilégier la réaction intramoléculaire : 1) longueur de la chaîne; 2) nature des atomes et des groupes qui la constituent; 3) type de réaction de cyclisation et, par conséquent, nature des groupes terminaux; 4) technique expérimentale.

Les travaux initiaux de Ruggli, Ruzicka, Ziegler, Stetter, Lüttringhaus, Prelog (1910 à 1940) (1) ont conduit à un ensemble de résultats expérimentaux que l'on peut relier aux propriétés thermodynamiques et structurales des composés macrocycliques.

La taille des cycles est définie en fonction du nombre d'atomes qu'ils contiennent :

$$\begin{aligned} n &= 3,4 && \text{petits cycles} \\ n &= 5,6,7 && \text{cycles normaux} \\ n &= 8-11 && \text{cycles moyens} \\ n &\geq 12 && \text{grands cycles} \end{aligned}$$

1.1 INFLUENCE DE LA LONGUEUR DE LA CHAÎNE SUR LA FORMATION DES CYCLOALCANES

La tendance à la cyclisation dépend des interactions et du changement d'entropie qu'elle provoque $\Delta S < 0$, $\Delta S^* < 0$.

La tension d'un cycle peut s'exprimer par la chaleur de combustion des cycloalcanes par groupe CH_2 , le cyclohexane servant ici de référence (Tableau 1.1). Elle est maximale pour les petits cycles par suite de la tension angulaire, minimale pour $n = 6$; elle augmente fortement de $n = 8$ à 11 et diminue pour $n = 12$ et 13 jusqu'à devenir à peu près nulle pour les plus grands cycles ($n > 14$). Une large discussion sur la façon d'exprimer la tension de cycle se trouve dans la référence 2b.

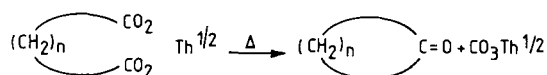
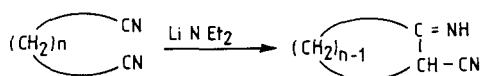
La tension du cycle que l'on souhaite former a une incidence directe sur la facilité de son obtention.

Les rendements de la cyclisation ont été déterminés notamment pour les 2 méthodes de cyclisation reposant l'une sur la distillation des sels de thorium de diacides α, ω (Ruzicka) (3) (Fig. 1.3), et l'autre sur la cyclisation de dinitriles α, ω (Ziegler) (4) (Fig. 1.4).

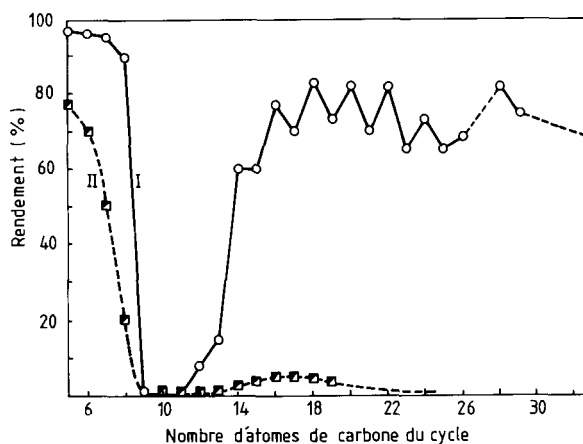
Tableau 1.1 Chaleur de combustion (H_c/n) par groupe CH_2 et tension $[(H_c/n) - 157,4]$ par rapport au cyclohexane

n	H_c/n	$(H_c/n) - 157,4$	n	H_c/n	$(H_c/n) - 157,4$
3	166,6	9,2	11	158,4	1,0
4	163,95	6,55	12	157,7	0,3
5	158,7	1,3	13	157,8	0,4
6	157,4	0,0	14	157,4	0,0
7	158,3	0,9	15	157,5	0,1
8	158,6	1,2	16	157,5	0,1
9	158,8	1,4	17	157,2	-0,2
10	158,6	1,2	∞	157,4	0,0

(D'après E.L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill Book Company, Inc., 1962, p. 189.)

**Figure 1.3** Cyclisation de sels de thorium d' α,ω -diacides (3).**Figure 1.4** Cyclisation d' α,ω -dinitriles (4).

La courbe de variation du rendement en fonction de n (Fig. 1.5) présente 2 périodicités : un premier maximum pour $n = 5$ à 8, un minimum pour $n = 9$ à 12 et un second maximum pour $n = 14$ puis des rendements à peu près constants. Cette périodicité est surtout très marquée pour la courbe I.

**Figure 1.5** Variation du rendement de cyclisation en fonction de la longueur de la chaîne; I : α,ω -dinitriles; II : α,ω -diacides. [D'après K. Ziegler, Houben Weyl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1955), p. 729 (1)].

Cette variation est parallèle à celle des chaleurs de combustion et des tensions de cycle et le minimum observé pour les cycles moyens provient, au moins en partie, d'interactions répulsives transannulaires (Fig. 1.6).

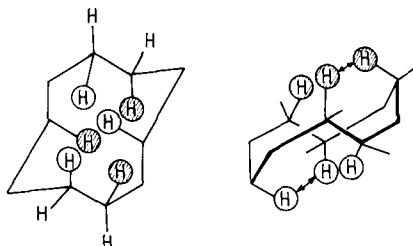


Figure 1.6 Interactions répulsives dans les cycles moyens; exemple : cyclodécane.

On constate aussi (courbe I) que la formation des cycles pairs est plus facile que celle des cycles impairs. La périodicité est semblable à celle des points de fusion et elle est reliée à l'entropie de la chaîne.

Les résultats cités plus haut ont été confortés récemment par Illuminati, Mandolini et coll. (5). Auparavant une notion importante est à introduire.

Afin d'apprécier la tendance à la cyclisation d'un système et obtenir un ordre de réactivité, ces auteurs utilisent largement la notion de « molarité effective » EM (*effective molarity*). La vitesse de la réaction de cyclisation de la figure 1.7a est $v = k_{\text{intra}} [\text{X-Y}]$ 1^{er} ordre; par ailleurs, la vitesse de la réaction intermoléculaire (2^e ordre) de la figure 1.7b se faisant entre deux réactifs dont les caractéristiques structurales sont similaires à celles de X - Y, est $v' = k_{\text{inter}} [-\text{X}][\text{Y-}]$. Le rapport $k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}}$ définit la molarité effective (unité : mole par litre). Notons que la molarité effective s'apparente directement à la constante de cyclisation introduite par Stoll et coll. en 1934 (6). Une revue sur la molarité effective des réactions intramoléculaires a été publiée (7). Le nombre EM a une grande utilité pratique; en effet pour tout système X-Y il existe une concentration M pour laquelle

$$v = v' = k_{\text{intra}} [\text{M}] = k_{\text{inter}} [\text{M}]^2$$

$$\text{d'où } \frac{k_{\text{intra}}}{k_{\text{inter}}} = [\text{M}] = \text{EM}$$

EM ([M]) est la concentration nécessaire pour que la réaction intermoléculaire se produise à la même vitesse que la réaction intramoléculaire. A cette

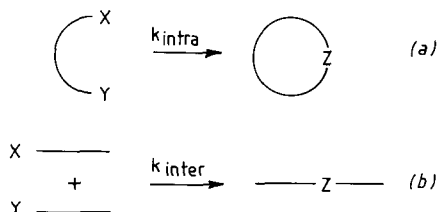


Figure 1.7 Cyclisation intramoléculaire (a) et réaction intermoléculaire entre deux réactifs modèles (b).

concentration M il se forme donc autant de produit cyclique que de composé ouvert. Une solution nettement plus diluée donnera en conséquence surtout le macrocycle souhaité; à l'inverse une solution trop concentrée conduira essentiellement à des polymères. Cet aspect pratique a été mis en relief par Mandolini dans un article critique sur des résultats de la littérature (8).

L'étude cinétique de la cyclisation d' ω -bromocarboxylate (Fig. 1.8) en lactones (a) comparée à celle de la réaction intermoléculaire appropriée (b) permet d'illustrer la notion de molarité effective (9).

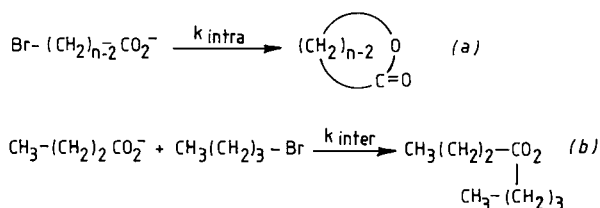


Figure 1.8 Cyclisation intramoléculaire d'un ω -bromocarboxylate en lactone (a) et condensation intermoléculaire d'un carboxylate et d'un dérivé bromé (b) (9).

Tableau 1.2 Cyclisation en lactones. Molarité effective EM ($t = 50^\circ\text{C}$)

n	EM (M)	n	EM
3	$1,23.10^{-2}$	11	$4,82.10^{-3}$
4	13,5	12	$6,02.10^{-3}$
5	$1,6.10^3$	13	$1,82.10^{-2}$
6	14,5	14	$2,37.10^{-2}$
7	$5,51.10^{-2}$	15	$2,56.10^{-2}$
8	$5,66.10^{-4}$	16	$2,94.10^{-2}$
9	$6,33.10^{-4}$	18	$2,90.10^{-2}$
10	$1,90.10^{-3}$	23	$3,42.10^{-2}$

(D'après G. Illuminati et coll. (9).)

Dans le tableau 1.2 on remarque que pour $n = 4, 5, 6$ les valeurs de EM sont élevées. Il est ici important de préciser que cette molarité effective ne doit pas être prise au sens habituel de concentration ($1,6.10^3$ mole par litre est une concentration impossible à atteindre); mais comme elle représente le rapport $k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}}$ elle exprime tout simplement la formation exclusive de produit cyclique (voir réf. 7). Pour $n = 7$ la valeur de EM est faible, ce cycle ne pourra être obtenu qu'à des concentrations faibles en réactif bifonctionnel. De $n = 8$ à 12, les plus faibles valeurs de EM sont observées (grande difficulté d'obtention de ces cycles). A partir de $n = 13$, EM remonte et garde une valeur à peu près constante quand n augmente.

Dans la figure 1.9a on voit que la variation de la constante de vitesse de formation de lactone à partir d'un bromoalcane-carboxylate en fonction de la longueur de la chaîne, présente un maximum très marqué pour $n = 5$; k_{intra}

diminue ensuite jusqu'à $n = 8, 9$ puis augmente à nouveau jusqu'à atteindre un palier pour les plus grands cycles.

Les valeurs de l'enthalpie d'activation (Fig. 1.9 b) indiquent une tension de cycle maximale pour les cycles de 3 et 8 chaînons. En revanche, pour les cycles de 18 à 23 atomes, l'enthalpie d'activation se rapproche de celle d'une réaction intermoléculaire comparable (faible tension de cycle).

L'entropie d'activation (Fig. 1.9 c) diminue quand la longueur de la chaîne augmente (diminution de la probabilité de rencontre des extrémités de la chaîne) et tend vers un minimum pour les longues chaînes. La courbe de variation des entropies d'activation comme celle des enthalpies d'activation présente des maxima pour $n = 8, 12$ et 16.

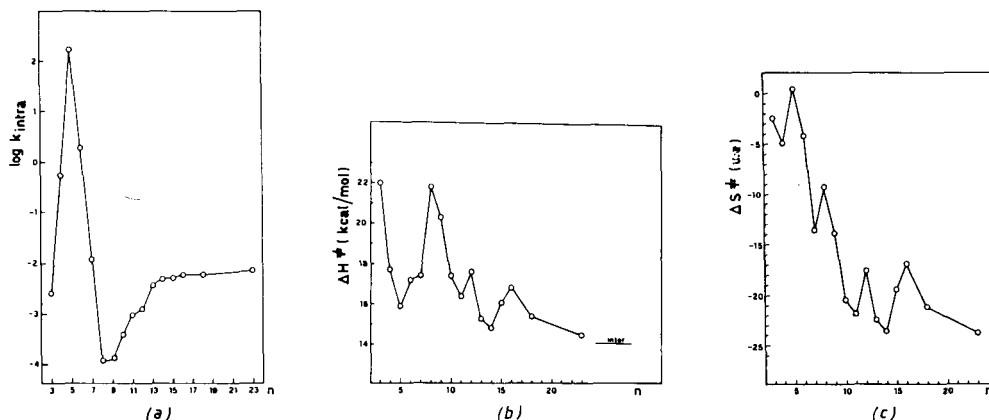


Figure 1.9 Variations en fonction de la taille du cycle formé : (a) de la constante de vitesse de formation intramoléculaire; (b) de l'enthalpie d'activation; (c) de l'entropie d'activation. *Note*; n est la taille du cycle obtenu à partir de $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CO}_2^-$. [D'après L. Mandolini et coll., *Acc. Chem. Res.*, **14**, 95 (1981); *Adv. Phys. Org. Chem.*, **22**, 1 (1986) (5)].

1.2 INFLUENCE DE LA NATURE DES ATOMES ET DES GROUPES DE LA CHAÎNE SUR LA FORMATION DES CYCLES

1.2.1 Hétéroatomes

La présence d'hétéroatomes diminue les interactions transannulaires : -O-, -S-, -N-H sont des groupes moins encombrants que CH_2 (Fig. 1.10).

Les hétéroatomes favorisent la formation des cycles dans lesquels les interactions transannulaires sont importantes (10). Ainsi, le minimum de rendement observé dans la formation des cycloalcanes disparaît pratiquement pour les cycles moyens oxygénés.

Les exemples de la figure 1.11 illustrent l'effet d'un atome d'oxygène dans la chaîne (11).

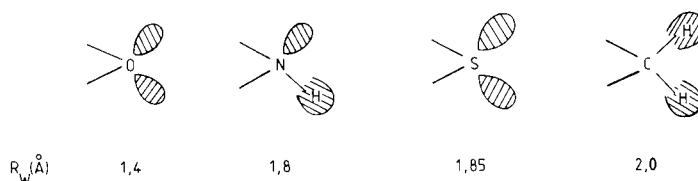


Figure 1.10 Représentation schématique de l'encombrement de quelques hétéroatomes et du groupe méthylène.

Dinitriles	Cycles
$\text{N} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_9 - \text{C} \equiv \text{N}$	0,5 %
$\text{N} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_4 - \text{O} - (\text{CH}_2)_4 - \text{C} \equiv \text{N}$	5 %
$\text{N} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_{12} - \text{C} \equiv \text{N}$	12 %
$\text{N} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_4 - \text{O} - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{O} - (\text{CH}_2)_4 - \text{C} \equiv \text{N}$	70 %

Figure 1.11 Influence du remplacement d'un groupe CH_2 par un atome d'oxygène sur le rendement de cyclisation de dinitriles (cas des cycles moyens) (11).

Le remplacement d'un groupe méthylène par un atome d'oxygène favorise grandement la cyclisation. Un autre exemple illustrant le rôle de l'atome d'oxygène sera donné plus loin.

Cependant, pour les grands cycles, l'effet des hétéroatomes est beaucoup moins net (Fig. 1.12), puisque les interactions transannulaires sont déjà faibles ou nulles en l'absence d'hétéroatomes (12-15).

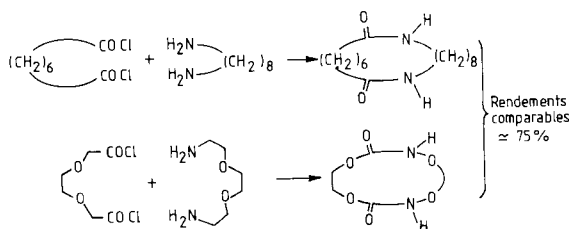


Figure 1.12 Absence d'effet des hétéroatomes sur le rendement de formation des grands cycles (12-15).

En présence ou non d'atomes d'oxygène, les rendements sont comparables pour ces deux réactions, de l'ordre de 75 %.

1.2.2 Groupes rigides

Du fait de la flexibilité des chaînes et de l'augmentation du nombre de conformations possibles avec leur longueur, la probabilité de rencontre intramoléculaire des 2 extrémités décroît lorsque la longueur de la chaîne et l'entropie interne augmentent. Une diminution de l'entropie interne doit donc favoriser la cyclisation, d'où l'idée d'introduire des groupes rigides afin d'augmenter la probabilité des réactions intramoléculaires.

Ce principe a été proposé initialement par Baker et coll. (16), puis étendu et érigé en règle par Ziegler (1). Une étude plus quantitative a été effectuée plus récemment par le groupe d'Illuminati (17-19a).

L'effet de groupe rigide (noyau aromatique) sur le rendement de la cyclisation a été mis en évidence pour les cycles moyens lors de la formation de mono- ou de di-éthers cycliques à partir de dérivés halogénés phénoliques (Fig. 1.13). Les résultats de cette étude sont donnés dans le tableau 1.3.

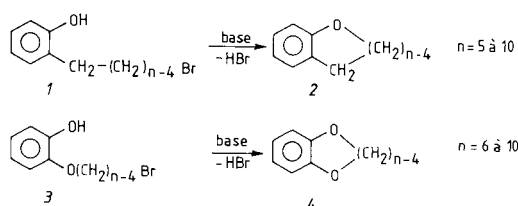


Figure 1.13 Effet de groupe rigide sur la formation de cycles moyens (17-19a).

Tableau 1.3 Effet de groupe rigide sur le rendement de cyclisation de composés phénoliques

Produit de cyclisation	n (Taille des cycles)					
	5	6	7	8	9	10
2	> 96	> 96	> 96	64	78	85
4		> 96	> 96	85	95	95

(D'après G. Illuminati et coll. (17, 18).)

L'effet de groupe rigide est net : le minimum de rendement est peu prononcé. Le remplacement de CH_2 par O augmente le rendement en produit cyclisé et cela d'autant plus que le cycle est plus tendu ($n = 8$ et 9) en accord avec les résultats indiqués dans la partie précédente.

Les liaisons double ou triple exercent aussi un effet rigidifiant sur la chaîne (diminution des degrés de liberté). Ainsi la cyclisation d'une chaîne en C10 ayant des doubles ou triples liaisons en 3 et 8 donne des rendements acceptables (40-70 %) en [10]-monocycles (19b).

Afin de démontrer un effet éventuel de groupe rigide lors de la formation de grands cycles une étude cinétique des réactions de cyclisation des composés 1a-5a (Fig. 1.14) et des modèles intermoléculaires 1b-5b a été effectuée (19a).

On voit (Tableau 1.4) que dans le cas des grands cycles l'effet de groupe rigide est faible ou inexistant : les rapports $k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}} = \text{EM}$ (molarité effective) varient très peu, malgré la disparité de taille et de géométrie des groupes introduits.

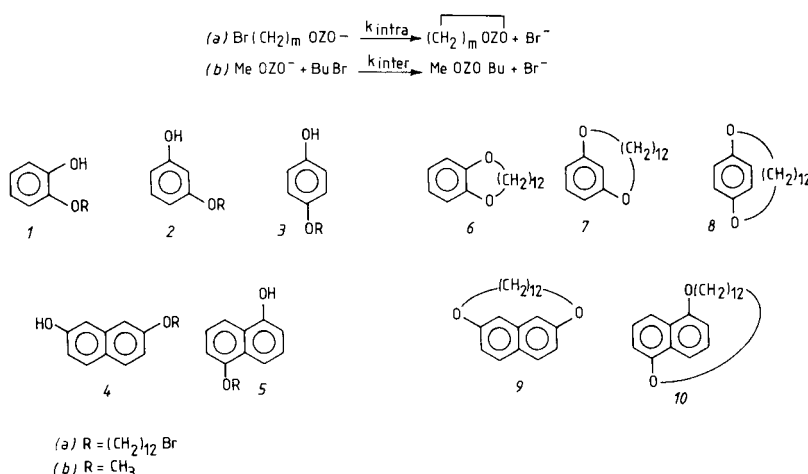


Figure 1.14 Effet de groupe rigide sur la formation de grands cycles. Les composés 6-10 sont les macrocycles formés par les réactions intramoléculaires des produits 1a-5a. Dans les réactions (a) et (b), Z représente la partie aromatique des composés 1 - 10. [D'après L. Mandolini et coll. (5)].

Tableau 1.4 Résultats cinétiques pour la réaction de cyclisation de composés phénoliques (a) et pour le modèle intermoléculaire correspondant (b) dans le DMSO aqueux à $25,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$

Composé	$10^3 k_{\text{intra}} \text{ sec}^{-1}$	$10 k_{\text{inter}} \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$	10^2 EM M	Log EM
1	$9,04 \pm 0,11$	$2,95 \pm 0,03$	3,06	- 1,51
2	$3,56 \pm 0,04$	$1,53 \pm 0,04$	2,33	- 1,63
3	$7,22 \pm 0,13$	$4,68 \pm 0,20$	1,54	- 1,81
4	$1,59 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,06$	1,49	- 1,83
5	$1,59 \pm 0,01$	$0,84 \pm 0,01$	1,90	- 1,72

(D'après L. Mandolini et coll. (19a).)

1.2.3 Substituants gem-diméthyle

Les effets des substituants gem-diméthyle ont été observés lors de la réaction de cyclisation d'un dinitrile ou d'un diester (20a).

Notons : a) que les deux méthodes ($X = \text{CN}$ ou COOR) conduisent aux mêmes produits (Fig. 1.15), b) que dans certains cas il se forme une quantité appréciable de dicétone ayant une taille double de celle de la monocétone.

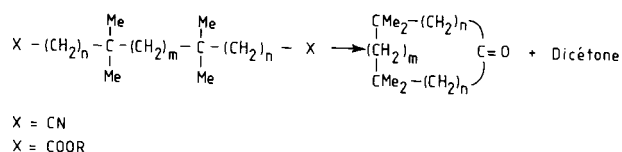


Figure 1.15 Effet des substituants gem-diméthyle sur la cyclisation d'un dinitrile ou d'un diester (20a).

Tableau 1.5 Cyclisation de Ziegler (a) d'un dinitrile et cyclisation de Dieckmann (b) d'un diester : rendement de la cyclisation en fonction de la taille du cycle

m	n	Taille du cycle (monocétone)	Rendement % monocétone	Rendement % à partir des composés non substitués	Taille du cycle (dicétone)	Rendement % dicétone	Rendement à partir des composés non substitués
2	1	7	traces	96	14	0	0
2	2	9	2,4	2,8	18	18	62 (a)
3	2	10	0	0,4	20	24	70
2	1	7	30	47	14	0	0
3	1	8	0	15	16	0	11
2	2	9	30	0	18	7	25
3	2	10	0,4	0	20	27	12 (b)
2	3	11	13	0,5	22	15	23
3	3	12	8	0,5	24	10	16

(D'après J. Dale et coll. (20a).)

Ces réactions ont été comparées aux cyclisations faites avec des chaînes ne portant pas de substituants gem-diméthyle.

Pour la réaction de Ziegler un effet négatif est observé dans tous les cas (tableau 1.5). Avec ou sans substituant gem-diméthyle ce type de cyclisation donne (à une exception près) surtout les dicétones cycliques à 18 et 20 atomes, mais là aussi les groupes diméthyle ont un effet négatif.

Dans le cas de la cyclisation de Dieckmann on observe un effet favorable des groupes gem-diméthyle pour la formation des cycles à 9, 11 et 12 atomes et défavorable ou faible pour les cycles à 8 ou 10 atomes. Les rendements en dicétones sont en général relativement peu affectés.

Une étude de la cinétique de cyclisation d' ω -bromocarboxylates contenant un groupe gem-diméthyle dans la chaîne montre un effet positif pour la formation d'un cycle à 9 atomes; pour les cycles plus grands étudiés (10, 11, 16 atomes) les influences sont faibles (20b).

L'effet gem-diméthyle, bien connu pour les cycles petits et normaux, est donc plus nuancé dans la formation des macrocycles.

1.3 INFLUENCE DU TYPE DE CYCLISATION SUR LA FORMATION DES MACROCYCLES

Le type de réaction a également une influence sur le rendement de la cyclisation, puisque la stéréochimie ainsi que les caractéristiques propres de la réaction (nature des réactifs, température) interviennent. La combinaison de plusieurs effets est possible.

Le nombre de composants est important car il détermine le nombre d'étapes de condensation. Dans la mesure du possible, il faut réduire la formation du macrocycle à la cyclisation d'un seul composé bifonctionnel, plutôt que de combiner plusieurs produits bifonctionnels.

La *cyclisation à 1 composant* est intramoléculaire (a) (Fig. 1.16). Une réaction intermoléculaire peut avoir lieu simultanément et conduire à des produits de cyclisation plus lourds (b).

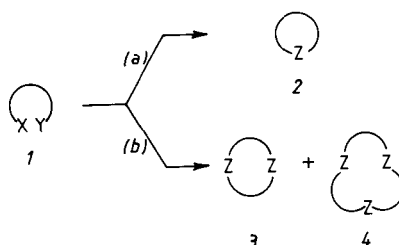


Figure 1.16 Cyclisation à un composant.

On peut citer comme exemples de cyclisation intramoléculaire à un seul composant, la réaction de Wurtz à partir d'un dérivé dibromé, la formation

d'une acyloïne à partir d'un diester, la condensation de dinitriles, la formation d'un groupe amide entre une fonction acide carboxylique et une fonction amine terminale.

La *cyclisation à 2 composants* a lieu en 2 étapes : une condensation intermoléculaire (a), suivie d'une cyclisation intramoléculaire (b) (Fig. 1.17). Elle peut être également accompagnée de la formation de cycles plus grands (c).

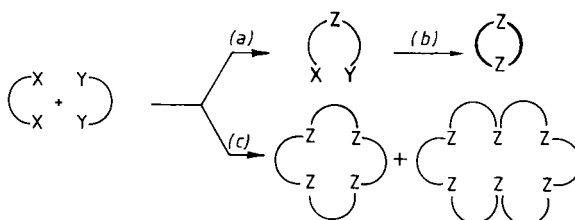


Figure 1.17 Cyclisation à deux composants.

Ce type de réaction a été très employé. Il peut être illustré par la réaction de Wurtz ($X = \text{Na}$, $Y = \text{Br}$) et surtout par la formation de dilactames (avec $X = \text{COCl}$, $Y = \text{NH}_2$) ou d'amines cycliques (avec, par exemple $X = \text{NHT}_5$, $Y = \text{Br}$).

Note : les réactions de cyclisation des figures 1.16 et 1.17 sont évidemment toutes en compétition avec les réactions de polymérisation.

Influences diverses

Divers facteurs exercent une influence sur le cours des réactions de cyclisation.

Le solvant influence la distribution des conformations, éventuellement les interactions entre les extrémités, et également la vitesse de réaction. La viscosité pourrait également avoir un effet. Ziegler cite un cas où les rendements passent de 8,3 % dans le benzène à 52,9 % dans l'éthanol, pour la formation d'un cycle à 10 chaînons (1).

L'influence de la température sur le cours de la réaction de macrocyclisation a été jusqu'ici peu étudiée. Il a cependant été montré dans un cas, qu'il existe une température optimale (60 °C dans cet exemple) à laquelle les rendements sont presque doublés par rapport à ceux obtenus à 20 °C (21a). Dans un autre cas où la réaction peut former un monomère et un dimère cycliques le rapport de formation de ces deux composés s'est révélé très sensible aux variations de température (21b).

CHAPITRE 2

Cyclisation

2.1 PRINCIPES ET CONCEPTS

Le terme de *cyclisation* pris dans son sens le plus large définit toute interaction ou réaction se produisant entre les deux extrémités d'une chaîne (5, 22, 23) (Fig. 2.1). Elle dépend de la proximité des extrémités.



Figure 2.1 Interaction entre les extrémités d'une chaîne par effet de proximité (22, 23).

Cependant la « proximité fonctionnelle » dépend de l'aptitude des deux extrémités à effectuer le processus envisagé et varie donc avec le type de réaction : la cyclisation peut avoir lieu à distance courte (formation d'une liaison), moyenne jusqu'à 10 Å (échange d'électron), ou longue jusqu'à 100 Å (transfert d'énergie).

Il existe plusieurs modes de cyclisation suivant la localisation des groupes réactifs, tête à queue, tête à chaîne, chaîne à chaîne (Fig. 2.2).

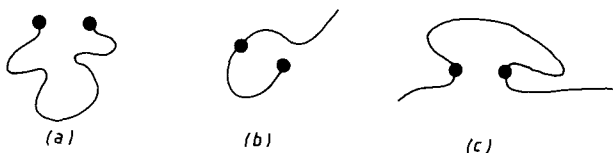


Figure 2.2 Modes de cyclisation selon la localisation des entités réactives : (a) tête à queue, (b) tête à chaîne, (c) chaîne à chaîne.

Les propriétés des chaînes (conformation, mobilité) influencent la probabilité de cyclisation. La cinétique de la réaction peut avoir lieu sous *contrôle diffusif* ou sous *contrôle conformationnel*.

Dans le premier cas la réaction dépend de la probabilité de rencontre entre les extrémités, les réactions de transfert d'énergie entre les extrémités en sont un exemple.

Dans le second cas, la réaction est beaucoup plus lente que la diffusion, ce qui est principalement le cas des formations de liaisons covalentes.

2.2 CYCLISATION SOUS CONTRÔLE DIFFUSIONNEL

Pour que la réaction soit sous contrôle diffusionnel, elle doit être rapide par rapport aux mouvements de la chaîne. Il s'agit principalement d'interactions physiques telles que celles donnant lieu à un transfert d'énergie, des interactions donneur-accepteur ou une extinction de luminescence.

Comme ces processus sont très rapides par rapport aux mouvements conformationnels, ils permettent d'étudier les populations conformationnelles, les distances moyennes entre les extrémités et la dynamique de la chaîne. Ceci a été réalisé pour des chaînes polymériques grâce à l'introduction de sondes photosensibles en bout de chaîne. Pour notre part nous nous intéressons essentiellement au processus intramoléculaire des systèmes de type (a) (Fig. 2.2) dans lesquels les extrémités de la chaîne sont des groupements chromophores. Divers types de travaux ont été effectués, comprenant notamment l'observation de bandes de transfert de charge dans les systèmes intégrant dans la même molécule le donneur et l'accepteur, la détection de fluorescence d'excimères, l'extinction de fluorescence par transfert d'énergie ou par transfert d'électrons.

2.2.1 Interaction donneur-accepteur intramoléculaire

Les composés contenant dans la même molécule un groupe accepteur et un groupe donneur (Fig. 2.3) présentent des interactions de polarisation, D-A, à l'état fondamental, et des bandes de transfert de charge sous excitation lumineuse.

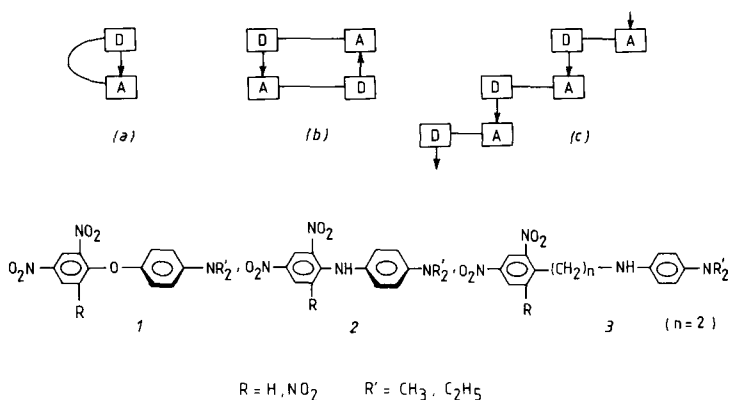


Figure 2.3 Complexes moléculaires donneur-accepteur : (a) intramoléculaire, (b) bimoléculaire, (c) intermoléculaire (24).

Les composés courts, comme *1* et *2*, peuvent donner uniquement des complexes de transfert de charge (CTC) bimoléculaire (b) ou intermoléculaire (c). Le composé *1* est coloré à l'état solide mais, en solution, le solvant fait écran et sépare les groupes donneur et accepteur des molécules voisines.

Avec les composés à chaîne plus longue *3*, les complexes de transfert de charge peuvent se former à la fois dans le solide et en solution, l'intensité de la bande dépend de la probabilité de rencontre des deux extrémités (Fig. 2.3a). Le composé *3* donne ainsi une bande de transfert de charge intense à la fois dans le solide et en solution. De tels phénomènes ont été étudiés par de nombreux auteurs (voir par exemple (24)). Les CTC décrits, encore appelés autocomplexes, ont des propriétés de semi-conducteurs organiques et sont photosensibles dans le visible et le proche ultraviolet.

Dans un autre exemple (25) sont étudiées les bandes de transfert de charge obtenues quand les donneurs et accepteurs sont, soit deux molécules indépendantes, soit contenues dans la même molécule.

Lorsque le donneur et l'accepteur sont des molécules différentes on observe l'apparition de bandes de transfert de charge intermoléculaires en *solution concentrée* ou dans le *solide*. Ainsi la formation d'un complexe intermoléculaire est observée entre le trinitrobenzoate de méthyle (TNBM) et le pyrène ou l'anthracène (Fig. 2.4).

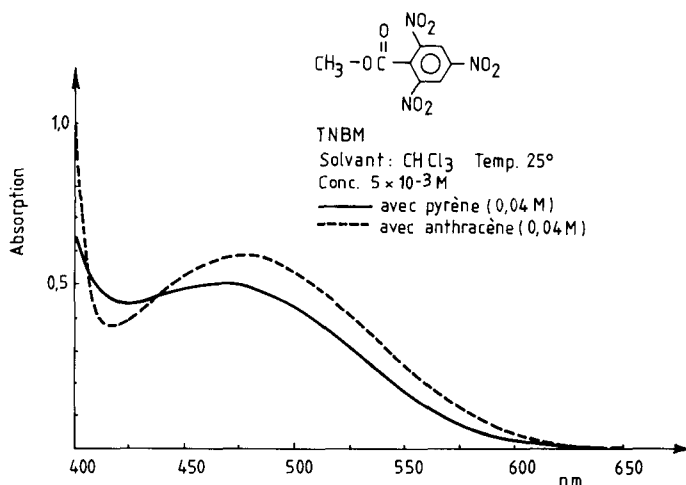


Figure 2.4 Bandes de transfert de charge du complexe trinitrobenzoate de méthyle-pyrène (ou anthracène). [D'après H.A.H. Craenen et coll., *Tetrahedron*, **27**, 2561, 1971 (25)].

Lorsque les groupes D et A sont contenus dans la même molécule (Fig. 2.5) on constate l'apparition d'une bande de transfert de charge à des concentrations où elle est invisible pour les interactions intermoléculaires ainsi qu'un effet de longueur et de conformation de la chaîne, la bande de transfert de charge étant la plus intense pour une chaîne de 3 atomes ($n = 1$) (Fig. 2.5).

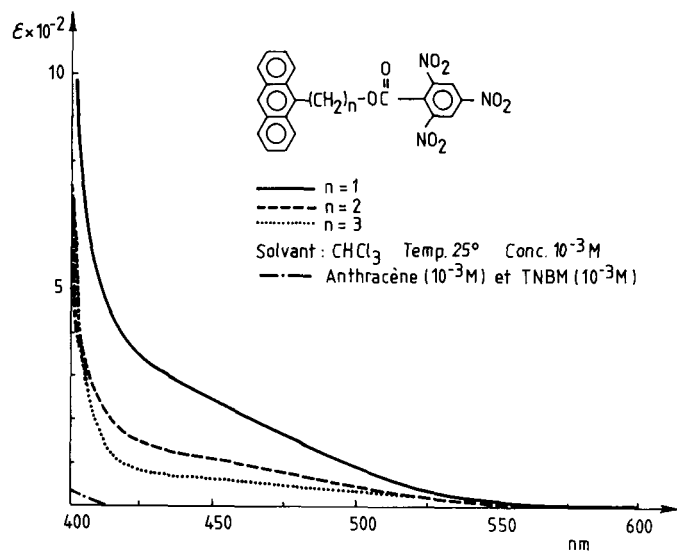


Figure 2.5 Bandes de transfert de charge intramoléculaire de trois trinitrobenzoates d'anthrylalkyle. Il est à relever qu'à concentration égale, le complexe intermoléculaire présente une très faible bande vers 400 nm (25).

Quand le donneur est le pyrène et $n = 3$ (Fig. 2.6) l'allure générale de la courbe est très semblable à celle du complexe intermoléculaire (voir

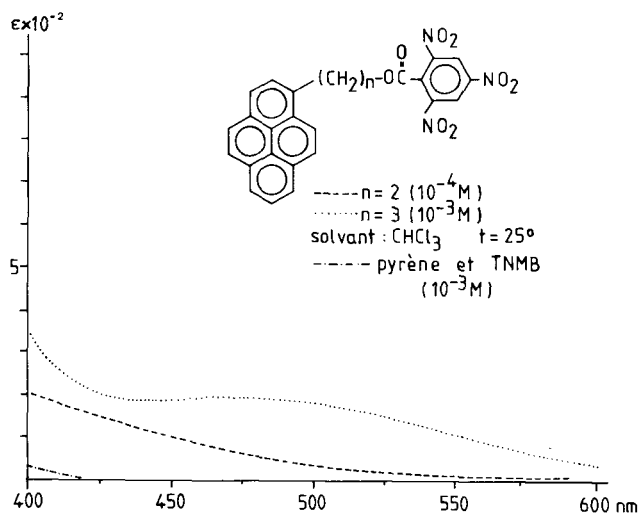


Figure 2.6 Bandes de transfert de charge intramoléculaire de deux trinitrobenzoates de pyrénylalkyle. Pour le complexe intermoléculaire, la même remarque que celle de la figure 2.5 s'applique (25).

figure 2.4); ceci indique que dans ce cas la molécule adopte une conformation favorable à une bonne interaction entre D et A.

Il faut noter que les différentes études que nous venons de citer concernent principalement des chaînes relativement courtes.

2.2.2 Excimère-Exciplexe

Le terme d'*excimère* désigne un complexe moléculaire formé entre une molécule excitée et une même molécule dans son état fondamental. Le terme d'*exciplexe* (appelé aussi parfois *hétéroexcimère*) désigne le même type d'association formé entre deux molécules différentes dont l'une est à l'état excité (Fig. 2.7). Il est important de noter que ces complexes sont formés entre des espèces qui ne sont pas associées à l'état fondamental, ou le sont très faiblement (tels AA ou AB).

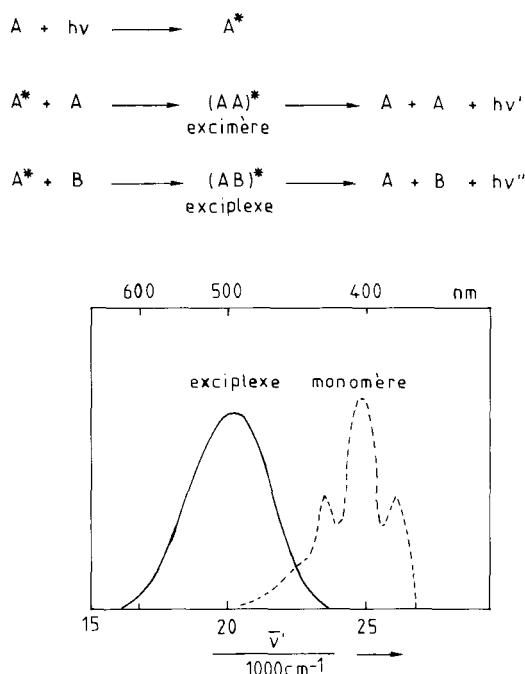


Figure 2.7 Formation d'excimère et d'exciplexe par photoirradiation; spectre de fluorescence d'un monomère (A^*) et d'un exciplexe ($AB)^*$ (ou d'un excimère ($AA)^*$).

Les spectres de fluorescence de ces complexes se caractérisent par l'apparition d'une bande d'émission située vers des longueurs d'onde plus grandes que celles dues à l'émission du monomère. Une représentation schématique de cette modification du spectre de fluorescence est donnée dans la figure 2.7.

Cette émission de l'excimère (ou de l'exciplexe) s'accompagne d'une disparition progressive de l'émission du monomère quand, dans le cas d'un excimère la concentration de A augmente, et, dans le cas d'un exciplexe la concentration de l'espèce non excitée croît.

2.2.3 Excimères et Exciplexes intramoléculaires

La formation d'excimères intramoléculaires a été étudiée initialement par Hirayama dans $\text{Ph}-(\text{CH}_2)_n\text{-Ph}$ (26). Depuis, de nombreux excimères symétriques, $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ et hétéroexcimères, $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}'$ ont été étudiés (23).

Selon la *règle d'Hirayama*, la fluorescence d'un excimère n'est intense que pour une chaîne triméthylénique ($n = 3$). Cependant, d'autres études ont montré que, bien que $n = 3$ soit la longueur de chaîne optimale, la complexation intramoléculaire d'états excités a lieu également pour des longueurs de chaîne différentes.

Le méthyl-1 pyrène possède une fluorescence bleue, I_{Mono} à 400 nm en solution diluée (10^{-5} M) (Fig. 2.8a); en solution plus concentrée ($\sim 10^{-3}$ M) il forme un excimère qui a une fluorescence verte, I_{Ex} à 475 nm due à la superposition de molécules de pyrène (Fig. 2.8b).

Dans les dipyrényl-1,1 alcanes, $\text{Py}(\text{CH}_2)_m\text{Py}$, à une concentration de 10^{-5} M, on observe à la fois I_{Mono} et I_{Ex} (Fig. 2.9) avec des intensités relatives très différentes suivant m (Fig. 2-8c).

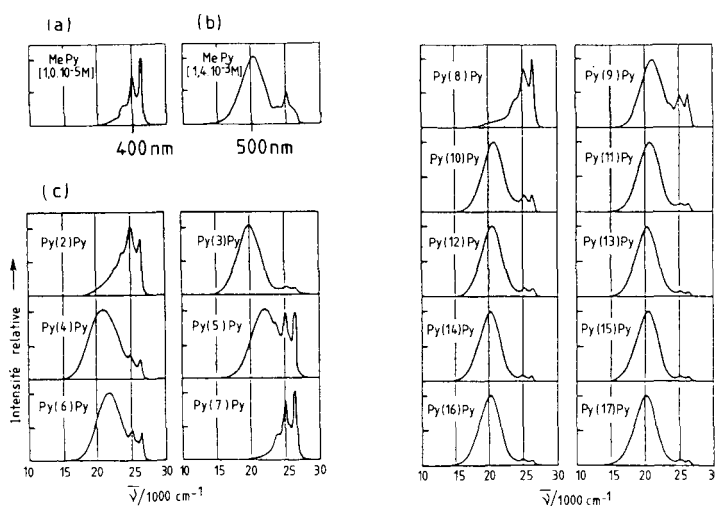


Figure 2.8 Spectres de fluorescence : du méthyl-1-pyrène, monomère (a); excimère (b) et de dipyrénylalkanes (c). [D'après K. Zachariasse et coll. *Zeit. Phys. Chem.* **101**, 267, 1976 (27)].

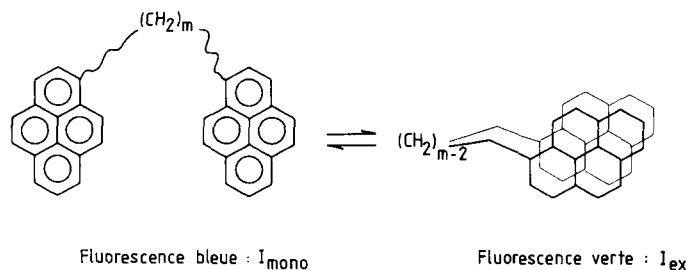


Figure 2.9 Fluorescence des formes séparées (monomère) et associées (excimère) des dipyrénylalcane (27).

Cette superposition des spectres du monomère et de l'excimère permet d'observer directement la proportion de conformations de type « cyclisé » en fonction de la longueur de la chaîne (27). Suivant la valeur de m , la formation d'excimère est facilitée ou inhibée. Dans la figure 2.10 on voit que $I_{\text{ex}}/I_{\text{mono}}$ a une valeur maximale pour $m = 3$, (règle d'Hirayama), passe par un minimum pour $m = 7, 8$ et croît à nouveau pour atteindre un second maximum pour $m = 13$.

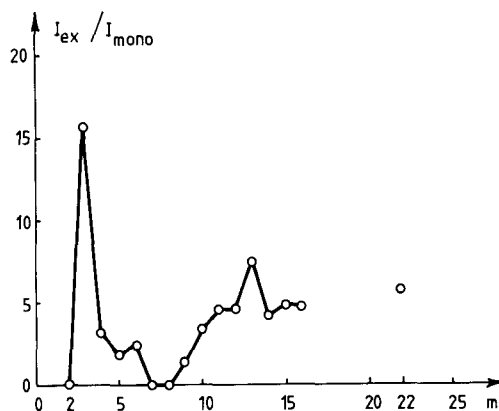


Figure 2.10 Variation de $I_{\text{ex}}/I_{\text{mono}}$ pour des dipyrénylalcane $\text{Py}-(\text{CH}_2)_m-\text{Py}$ en fonction de m (27).

La fluorescence la plus forte est obtenue pour m égal à 3, ce qui équivaut à la formation virtuelle d'un cycle à six chaînons. (Fig. 2.11).

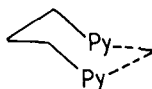


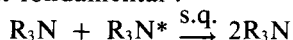
Figure 2.11 Cycle « virtuel » à six atomes du dipyrénylpropane.

Il faut donc considérer la taille du cycle comme étant en fait de $n = m + 3$. Le minimum se situerait alors vers $(7,8) + 3 = 10,11$ et le second maximum vers 16.

La courbe décrivant la variation de $I_{\text{Ex}}/I_{\text{Mono}}$ en fonction de m rappelle celle de Ziegler et donne directement la distribution des conformations en fonction de m .

2.2.4 Extinction de fluorescence par transfert d'énergie intramoléculaire (conversion interne)

Sous excitation lumineuse (λ_{ex} : 240-250 nm) les amines tertiaires NR_3 en solution dans un alcane sont fluorescentes. Une espèce excitée NR_3^* peut subir une extinction de fluorescence (auto-extinction $\equiv$ self-quenching s.q.) de la part de NR_3 à l'état fondamental :



La durée de vie de NR_3^* isolée est d'environ 25 ns.

Halpern a appliqué cette caractéristique à l'étude des propriétés de fluorescence des molécules $(\text{CH}_3)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (désignées par TM_m) dans lesquelles une des fonctions amine est photoexcitée (28). Les spectres de fluorescence (Fig. 2.12) d'un composé monoaminé DM_{12} et des produits TM_2 à TM_5 montrent : — pour DM_{12} une bande unique à 292 nm et pas de formation d'excimère intermoléculaire même à forte concentration — pour TM_3 une forte émission à 365 nm correspondant à la formation d'un excimère (règle d'Hirayama) — pour TM_4 il y a émission du monomère (292 nm) et de l'excimère (365 nm) — pour TM_2 et TM_5 les spectres correspondent à l'émission d'un mélange à l'équilibre de monomère et d'excimère (avec cependant très peu d'excimère pour TM_5).

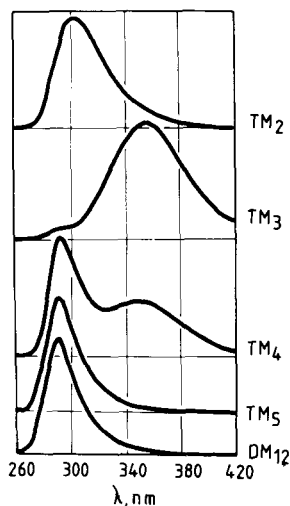


Figure 2.12 Spectres de fluorescence de $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (TM_m) et d'un composé monoaminé $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (DM_{12}). [D'après A.M. Halpern et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 5736, 1979 (28)].

Pour les diamines où m est supérieur à 5 les spectres de fluorescence sont identiques à celui de la monoamine DM₁₂ mais les rendements quantiques sont plus faibles et les durées de vie plus courtes, ce qui est interprété par une extinction intramoléculaire. Les constantes de vitesse d'extinction intramoléculaire k_{iq} (intramolecular quenching) ont été déterminées. Leurs valeurs sont regroupées dans la figure 2.13. On voit que pour TM₇ à TM₉ (cycles à 9, 10, 11 atomes) les valeurs de k_{iq} sont les plus faibles. On remarque aussi que l'allure générale de la courbe est semblable à celle d'autres courbes de cyclisation indiquées plus haut.

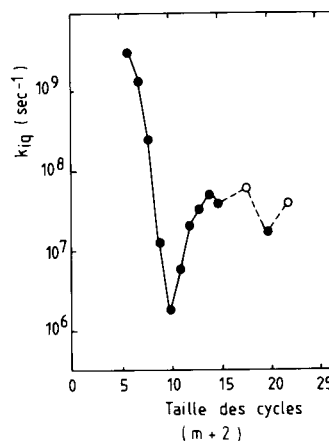
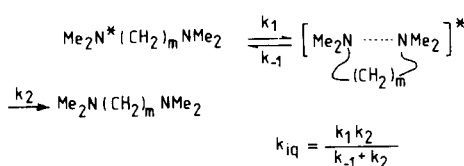


Figure 2.13 Schéma du mécanisme d'extinction intramoléculaire des composés T_m et variation des constantes de vitesse d'extinction en fonction de m . La constante de vitesse pour TM_3 est trop élevée et n'a pas été mesurée (28).

2.2.5 Extinction de fluorescence par transfert d'électron intramoléculaire

Ce phénomène résulte d'un transfert de charge conduisant à une extinction de fluorescence (29). Les différents processus possibles sont représentés dans la figure 2.14.

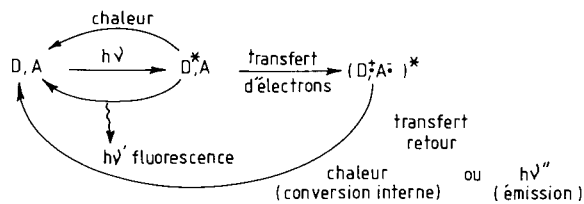


Figure 2.14 Mécanismes de formation et de désactivation des états excités (D^* , A) et $(D^+, A^-)^*$ (29).

Ce type d'extinction de fluorescence a été observé pour les N-carbazolyl-(CH₂)_n-tétrachlorophthalimides (n = 2, 3, 4, 7) (Fig. 2.15). Dans cette série l'unité carbazole (D*) est l'électro-donneur et la partie tétrachlorophthalimide l'accepteur (A).

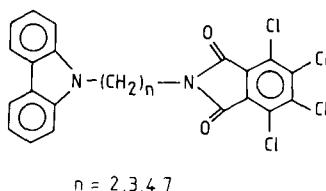


Figure 2.15 N-carbazolyl-(CH₂)_n-tétrachlorophthalimides (29).

L'émission de fluorescence du carbazole est complètement éteinte par transfert intramoléculaire d'un électron, avec formation d'un état dipolaire excité qui émet lui-même (Fig. 2.16).

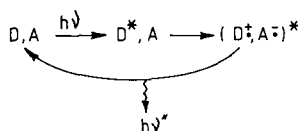


Figure 2.16 Désactivation par émission de l'espèce dipolaire excitée.

Pour $n = 7$ il subsiste cependant une faible fluorescence due à l'émission du carbazole. Dans ce cas encore, les chaînes les plus courtes sont les mieux adaptées à la réaction observée. De nombreux exemples d'extinction intramoléculaire par transfert d'électron sont donnés dans la réf. 35.

2.3 CYCLISATIONS SOUS CONTRÔLE CONFORMATIONNEL

Les réactions de cyclisation sont contrôlées par les propriétés conformationnelles lorsqu'elles sont plus lentes que les mouvements de chaîne. Notons que la distinction entre les deux types de cyclisation, contrôle diffusionnel ou contrôle conformationnel, n'est pas toujours évidente; dans certains cas, des études très détaillées sont nécessaires pour permettre de trancher entre les deux possibilités (une vaste discussion sur ce point se trouve dans la réf. 23).

2.3.1 Transfert d'électron

Szwarc et coll. ont étudié la cinétique de l'échange intramoléculaire d'électron sur le radical anion d'une espèce symétrique $X - (CH_2)_n - X$ (X = naphthalène ou phthalimide). Le processus et les composés étudiés sont donnés dans la figure 2.17.

Le spectre de RPE d'un radical-anion d'une espèce symétrique, $X-(CH_2)_n-X\cdot$, va dépendre de la vitesse d'échange de l'électron entre les 2 extrémités. Lorsque l'échange est lent, le radical est localisé; en échange rapide, le radical est délocalisé; pour un échange intermédiaire, l'analyse du spectre permet de déduire la vitesse de transfert. Ceci a été fait pour

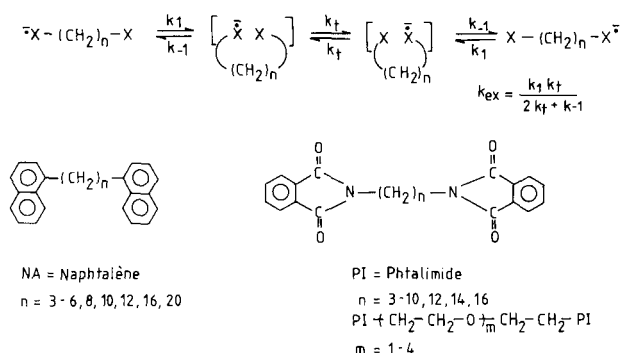


Figure 2.17 Echange d'électron intramoléculaire dans les radicaux anions : $NA(CH_2)_n NA^-$, $PI(CH_2)_n PI^-$ et $PI-(CH_2-CH_2-O)_m-CH_2-CH_2-PI^-$ (30).

différentes longueurs de chaînes, à différentes températures (30). (Les mesures de RPE ont servi à déterminer les valeurs de $k_{\text{échange}}$.)

Ainsi par exemple dans le système $NA-(CH_2)_n - NA^-$, si l'électron est localisé sur un seul des groupes naphthalène, son spin est couplé par interactions hyperfines avec ceux de 7 protons et l'échange est lent; s'il est couplé avec ceux des 14 protons des deux naphthalènes, l'échange est rapide. L'analyse des spectres permet donc d'évaluer la vitesse de transfert.

Dans le cas du système binaphtyle on constate une décroissance régulière de la fréquence d'échange d'électron intramoléculaire $P(s^{-1})$ quand la longueur de la chaîne augmente, et aucun minimum n'est observé (Fig. 2.18).

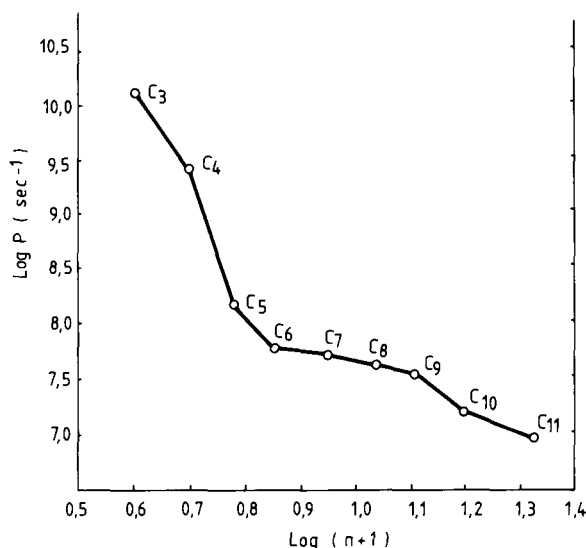


Figure 2.18 Variation des fréquences d'échange intramoléculaire d'électron dans $NA(CH_2)_n NA^-$ en fonction de n. [D'après M. Szwarc et coll. *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 3313, 1975 (30)].

Cette absence a été attribuée au fait que le transfert d'électron s'effectue pour une grande distance d'approche des deux noyaux naphthalène (8-10 Å), de ce fait aucune « cyclisation » stricte n'est nécessaire. En conséquence la tension de formation des cycles moyens n'est pas observée.

Dans les composés ayant des groupes terminaux de type phthalimide, l'échange d'électron se fait à une distance plus courte et le minimum caractéristique des cycles moyens est à nouveau apparent (Fig. 2.19).

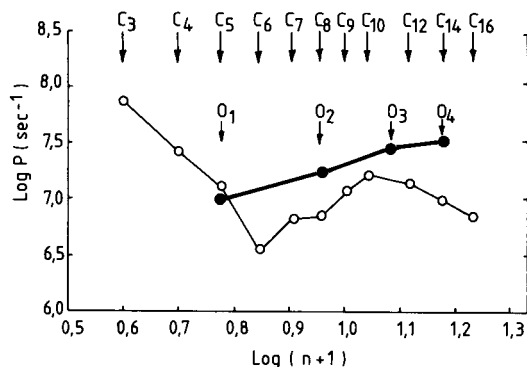


Figure 2.19 Variation des fréquences d'échange d'électron intramoléculaire dans $\text{PI}(\text{CH}_2)_n\text{PI}^-$ en fonction de n (○) et dans $\text{PI}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{PI}^-$ en fonction de m (●) [D'après M. Szwarc et coll. *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5834, 1975 (30)].

Dans la série des produits comportant des atomes d'oxygène la vitesse de transfert pour un composé donné est généralement plus grande que celle observée pour une chaîne hydrocarbonée de même longueur (effet d'hétéroatome).

2.3.2 Extinction de phosphorescence

L'extinction de phosphorescence du triplet de la benzophénone par un alcène monosubstitué, $\text{RCH}=\text{CH}_2$, est 100 à 1 000 fois plus lente que la diffusion. Par conséquent, la réaction intramoléculaire est sous contrôle conformationnel dans une molécule contenant une chaîne éthylénique terminale rattachée à une benzophénone (Fig. 2.20) (31-33).

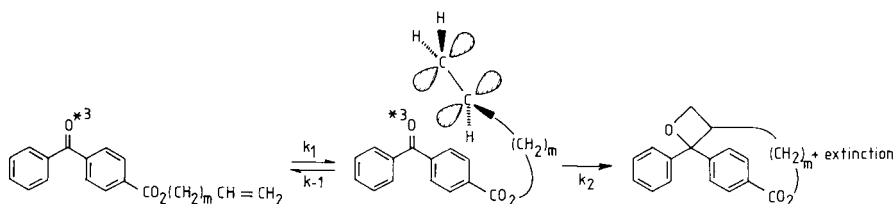


Figure 2.20 Extinction intramoléculaire de la phosphorescence du triplet de la benzophénone par un groupement éthylénique. $m = 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10-15, 18, 21$ (31-33).

La constante de vitesse d'extinction intramoléculaire totale, k_{iq} , peut être calculée d'après les valeurs des temps de vie de l'état triplet, extrapolées à dilution infinie, d'une part de l'ester à longue chaîne dérivée de la benzophénone, τ_m^0 , d'autre part de l'ester méthylique correspondant τ_{Me}^0 (τ_{Me}^0 permet d'apprécier la contribution intermoléculaire à l'extinction).

$$k_{iq} = 1/\tau_m^0 - 1/\tau_{Me}^0 = (k_1/k_{-1})k_2$$

Lorsque m est supérieur à 10, cette constante k_{iq} doit être corrigée, par suite de l'extinction due à l'abstraction d'hydrogène de la chaîne par la cétone :

$$k_o(m) = k_{iq}(m) - k_H(m)$$

On obtient alors la constante de vitesse d'extinction de phosphorescence intramoléculaire de l'état excité de la cétone par le groupe alcène terminal de l'ester à longue chaîne, constante que l'on peut exprimer par la concentration effective (ou molarité effective) :

$$C_{eff}(m) = k_o(m)/k_q^{(2)}$$

expression dans laquelle $k_q^{(2)}$ est la constante de vitesse de la réaction bimoléculaire entre l'ester méthylique et le pentène-1. La figure 2.21 représente la variation de C_{eff} en fonction de m .

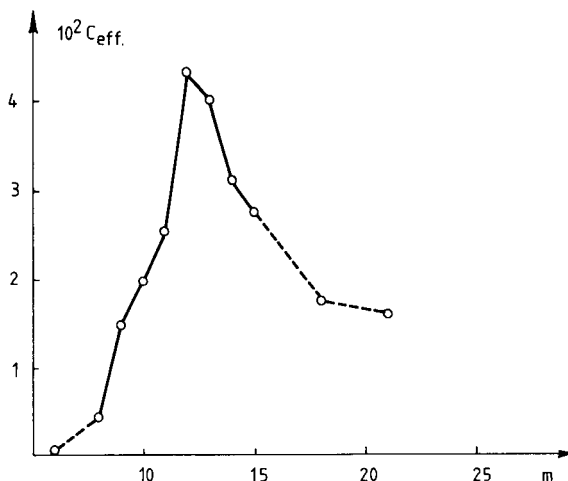


Figure 2.21 Variation de la concentration effective pour l'extinction intramoléculaire du triplet de la benzophénone en fonction de la longueur de la chaîne [D'après M.A. Winnik et coll., *Chem. Phys. Letters* 77, 73, 1981 (32)].

Pour les chaînes courtes, $m < 8$, il n'y a pas d'extinction de phosphorescence intramoléculaire, car la double liaison ne peut s'approcher suffisamment du carbonyle.

La concentration effective est maximale pour $m = 12$. Pour $m > 12$, les effets entropiques défavorables (augmentation du nombre de conformations) entraînent une décroissance de C_{eff} .

Les quelques exemples donnés plus haut montrent l'intérêt des méthodes photochimiques appliquées à l'étude des flexibilités des chaînes. Ces

méthodes sont en plein développement (34, 35) et étendues maintenant à la cyclisation de chaînes polymériques (36).

2.4 CYCLISATIONS INTERNES. FONCTIONNALISATION À DISTANCE

La formation d'un cycle ou d'un pseudo-cycle à partir de chaînes linéaires peut servir à diriger des réactions chimiques vers des sites spécifiques d'une molécule, éloignés des fonctionnalités présentes. Le principe, schématisé dans la figure 2.22, comprend les opérations suivantes : fixation d'un vecteur sur la molécule; réaction avec fonctionnalisation; libération du produit avec recyclage éventuel du vecteur.

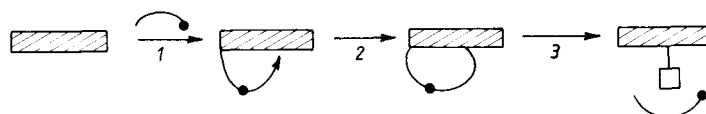


Figure 2.22 Représentation schématique de la fonctionnalisation à distance.

2.4.1 Oxydations par l'anhydride chromique

L'oxydation, par CrO_3 , d'esters d'acides gras et d'acétates d'alcool à longue chaîne fournit des monocéto-esters avec des rendements raisonnables (37a) (Fig. 2.23).

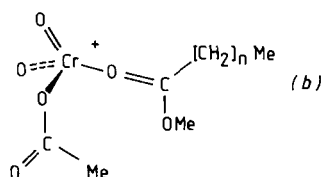
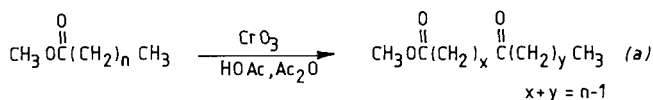


Figure 2.23 Formation de monocéto-esters par oxydation d'esters d'acides gras (a). Structure présumée de l'intermédiaire réactif (b) (37a).

La distribution des groupes carbonyle le long de la chaîne (Fig. 2.24) est incompatible avec une attaque aléatoire bimoléculaire de CrO_3 . On note ainsi que les groupes CH_2 distants de 6 à 9 atomes de la fonction ester sont les plus touchés.

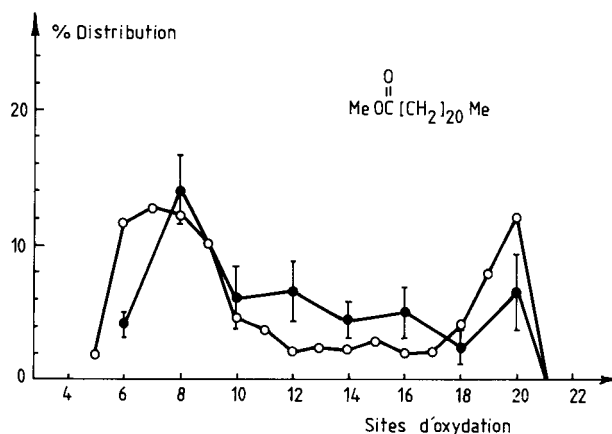


Figure 2.24 Oxydation chromique du docosanoate de méthyle : distribution des sites d'oxydation (○) résultats expérimentaux; (●) sites calculés. [D'après M.A. Winnik et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 156, 1976 (37b)].

Une interprétation possible serait la formation dans le milieu de $\text{CrO}_2(\text{OAc})_2$, suivie de la substitution d'un acétate par la fonction ester de l'acide gras pour donner l'intermédiaire réactif représenté dans la figure 2.23b. C'est au sein de cet intermédiaire que s'effectuerait l'oxydation

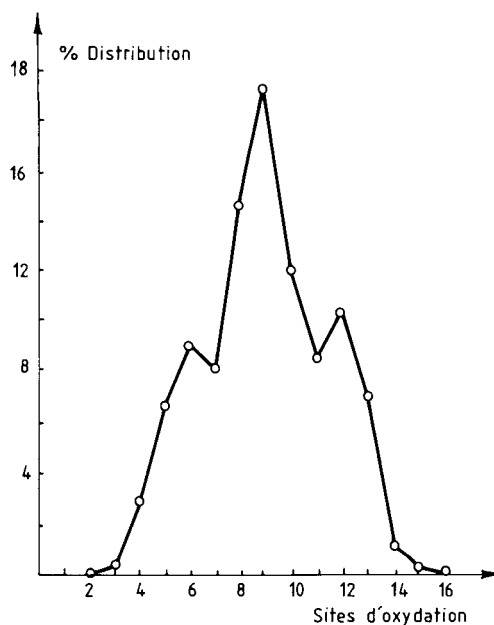


Figure 2.25 Oxydation chromique de l'hexadécanolide ($n = 14$, voir figure 2.26) : distribution des sites d'oxydation. [D'après T. Money et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 561, 1976 et *J. Chem. Soc. Perkin I*, 896, 1979 (38)].

intramoléculaire des groupes méthylène (37b). Sur la base de cet intermédiaire réactif, a été calculée la probabilité d'oxydation des différents groupes CH_2 de la molécule (voir figure 2.24).

Dans le cas des macrolides, l'oxydation par CrO_3 conduit à une distribution de produits cétoniques plus étroite que pour la réaction sur une chaîne (38) (Fig. 2.25).

La courbe de distribution citée concerne l'oxydation de l'hexadécanolide, exemple dans lequel la distance privilégiée entre le groupe ester et le site d'oxydation est comprise entre 8 et 10 atomes de carbone. Suivant la taille du macrolide, cette distance subit de légères variations.

L'intermédiaire réactif postulé (Fig. 2.26) permet de comprendre la distribution plus étroite des produits formés.

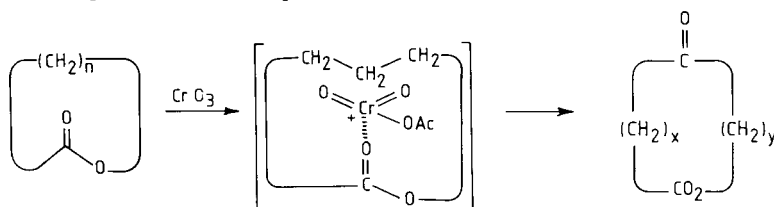


Figure 2.26 Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction d'oxydation chromique des macrolides (38).

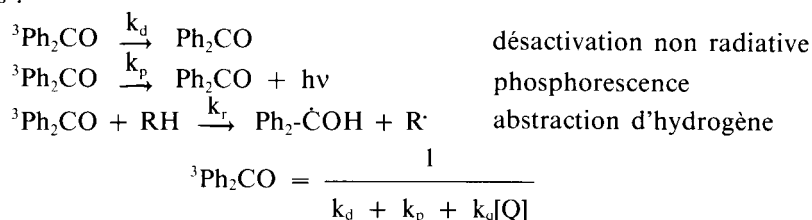
La fonction ester est utilisée dans l'intermédiaire comme support interne (Fig. 2.27).



Figure 2.27 Représentation schématique du rôle du groupe ester comme support interne de l'entité oxydante $[\text{O}_2\text{Cr}(\text{OAc})]^+$.

2.4.2 Fonctionnalisation photochimique par la benzophénone

Les propriétés photophysiques de la benzophénone ont été mises à profit par Breslow (39-43) pour effectuer une fonctionnalisation à distance. Elles se caractérisent par un passage intersystème singulet-triplet très rapide. La durée de vie τ de l'état triplet de la benzophénone dépend de plusieurs facteurs :



$k_q[Q]$ représente la vitesse des réactions d'extinction, l'abstraction d'hydrogène rentre dans ce terme. Ce dernier processus devient important dans certaines conditions; ainsi la durée de vie de l'état triplet est plus faible dans le cas d'un transfert d'hydrogène intramoléculaire (dérivé de la benzophénone 1) que dans le cas d'un transfert intermoléculaire (mélange de 2 et 3). Ces différences sont clairement visibles dans les deux courbes de la figure 2.28.

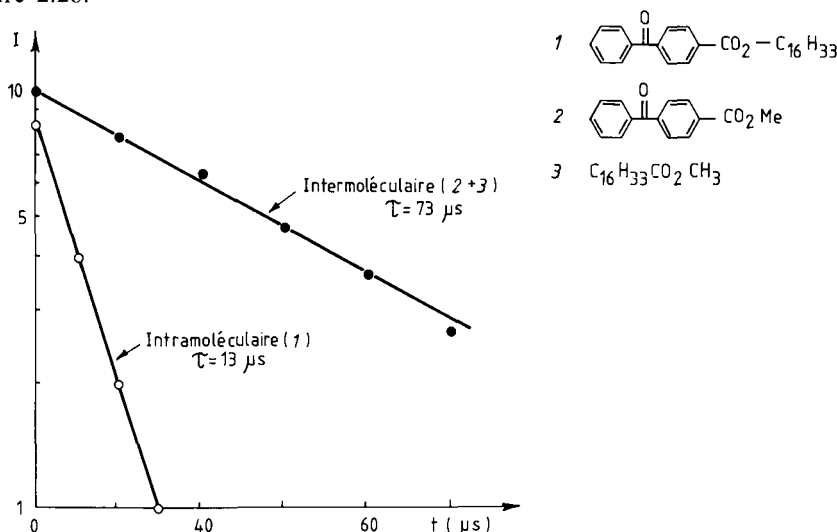


Figure 2.28 Comparaison des durées de vie de l'état triplet de la benzophénone pour un transfert d'hydrogène intra- ou inter-moléculaire. [D'après R. Breslow., *Chem. Soc. Rev.* 1, 553, 1972 (39)].

La benzophénone, photo-excitée à l'état triplet (Fig. 2.29), peut donc attaquer les liaisons carbone-hydrogène, en formant un diradical qui conduit ensuite à une nouvelle liaison carbone-carbone ou à une double liaison.

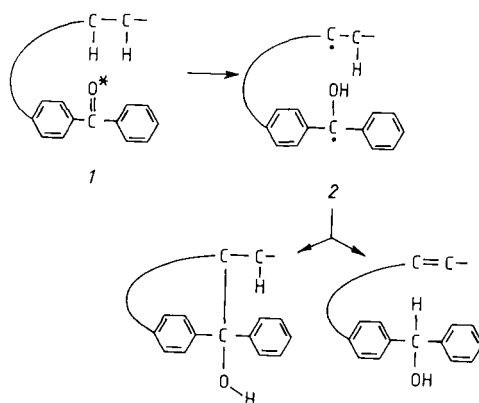


Figure 2.29 Mécanisme de la fonctionnalisation à distance par la benzophénone à l'état triplet (39).

La photolyse d'une série d'esters à longue chaîne, dérivés de la benzophénone (3 par exemple, Fig. 2.30a) conduit aux produits de cyclisation (4 par exemple), seuls détectés; ceux-ci, après déshydratation, ont été transformés en acide benzophénonecarboxylique et céto-alcools afin d'identifier les positions attaquées (39, 40).

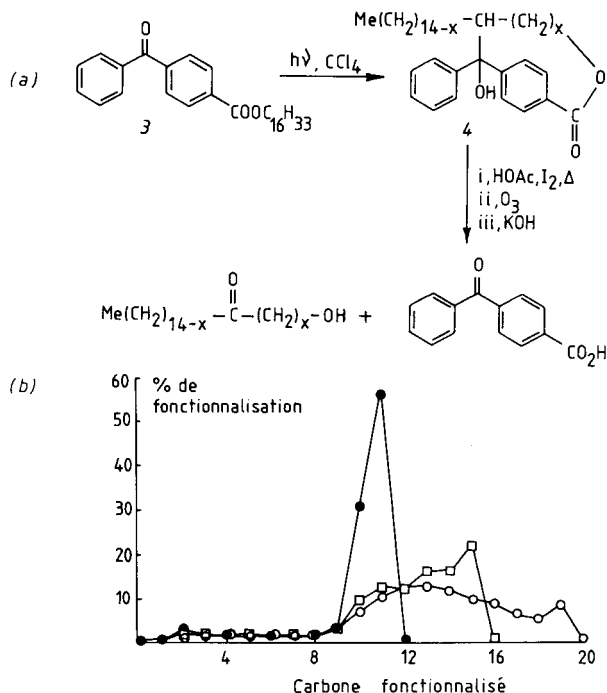


Figure 2.30 Fonctionnalisation à distance de l'ester du *n*-hexadécanol et procédure de mise en évidence des produits formés (a); courbe de distribution des carbones fonctionnalisés par photolyse des esters des *n*-dodécanol (●), *n*-hexadécanol (□) et du *n*-eicosanol (○) (b). [D'après R. Breslow et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 1213, 1978 (40)].

Pour les trois esters étudiés (en C_{12} , C_{16} et C_{20}), la distribution des sites d'oxydation (voir courbe figure 2.30b) n'est pas uniforme et reflète la probabilité de cyclisation sur chaque groupe CH_2 . La réaction n'est pas très sélective, sauf pour la chaîne en C_{12} où 55 % de l'attaque a lieu sur C_{11} et environ 30 % sur C_{10} . Jusqu'à la chaîne en C_{16} , on observe une attaque préférentielle sur l'avant-dernier atome de carbone.

Cette méthode de fonctionnalisation a été étendue aux stéroïdes. Dans ce cas, les modèles montrent qu'il y a un nombre limité d'atomes d'hydrogène axiaux accessibles (Fig. 2.31a), et on peut s'attendre à une attaque sélective de certains d'entre eux si le réactif est convenablement choisi. Cette hypothèse a été effectivement vérifiée (39-41).

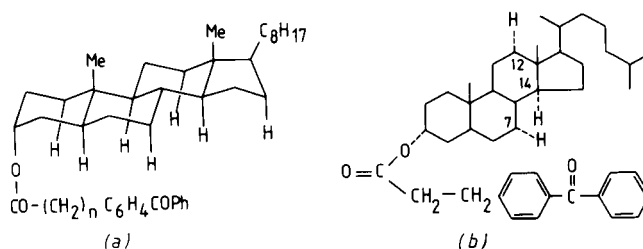


Figure 2.31 Fonctionnalisation à distance dans les stéroïdes. Positions susceptibles d'être fonctionnalisées : cas général (a), $n=2$ (b).

D'après les modèles moléculaires pour $n = 2$, le groupe carbonyle peut atteindre les atomes d'hydrogène en 7, 14 et 12, positions qui devraient donc être fonctionnalisées (Fig. 2.31b). Pour ce composé l'attaque sur C14 est confirmée (Fig. 2.32) par la formation d'un seul produit stéroïdique insaturé, l'ester du cholestén-14 (15)ol (1) et la formation d'une nouvelle liaison C-C en C14 mise en évidence par oxydation de l'alcool 2, en cholestén-8(14)ol 3, par le tétra-acétate de plomb (44). La formation de ces deux produits est en accord avec le schéma de la figure 2.29.

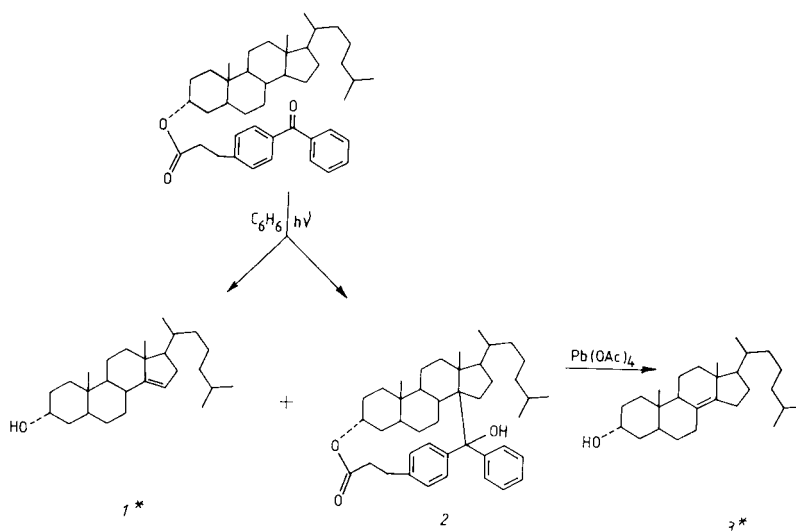


Figure 2.32 Fonctionnalisation en C₁₄ d'un stéroïde par la benzophénone photo-excitée. * Ces produits sont obtenus après hydrolyse de l'ester (44).

Une attaque en C₇ est aussi observée. Il se forme une liaison C-C du type de 2 avec le carbone C₇, le traitement par Pb(OAc)₄ conduit après hydrolyse aux Δ^6 - et Δ^7 -cholesténols (42).

2.4.3 Chloration à distance

Les travaux de Russel et de Tanner ont montré que le dichloroiodobenzène peut être utilisé comme agent de chloration des alcanes sous irradiation lumineuse (45). Le mécanisme de cette photochloration est donné dans la figure 2.33a.

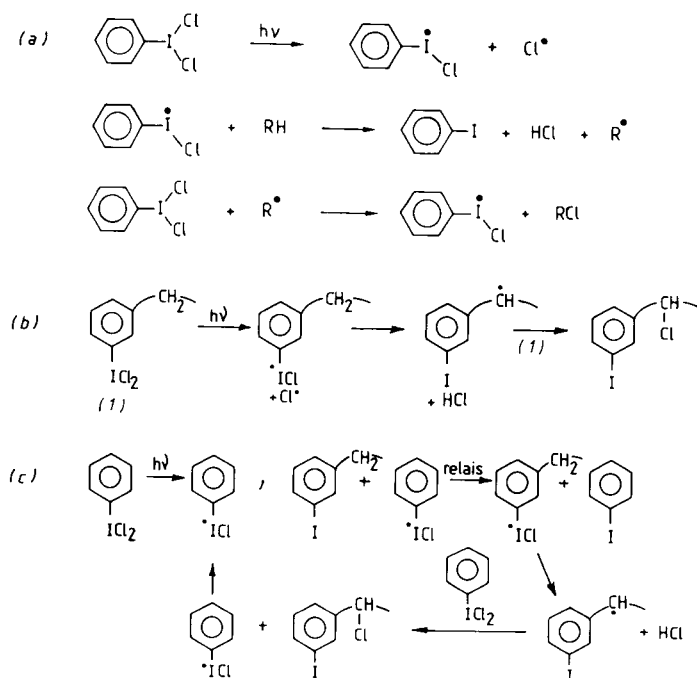


Figure 2.33 Mécanisme de chloration d'un alcane par le dichloroiodobenzène (a). Chloration à distance par une réaction radicalaire en chaîne (b) ou par relais radicalaire (c) (45).

Les radicaux PhI₂CH₂· formés attaquent sélectivement les atomes d'hydrogène tertiaires plutôt que les liaisons carbone-hydrogène primaires ou secondaires. Cette sélectivité peut être attribuée à la désactivation de Cl· fixé sur PhI, ajoutée à la plus grande stabilité du radical tertiaire formé.

Cette sélectivité chimique réduit donc le nombre de sites d'attaque et peut être combinée à la sélectivité géométrique due aux positions relatives du substrat et du réactif quand ceux-ci sont fixés sur la même molécule comme ceci a été réalisé par Breslow (43). Pour aboutir à ces chlorations spécifiques deux méthodes ont été utilisées; l'une procède par une réaction radicalaire en chaîne (b), l'autre utilise un relais radicalaire (c). Une représentation schématique de ces deux procédés est donnée dans la figure 2.33. La méthode (b) est l'équivalent de (a) appliquée à une réaction intramoléculaire; dans le procédé (c) le radical -CH₂-PhI₂· est généré à l'aide d'un relais.

Chacune de ces méthodes sera illustrée par un exemple et nous verrons que la combinaison des deux facteurs (sélectivités chimique et géométrique) a permis d'aboutir à des fonctionnalisations sélectives.

Ainsi l'ester m-iodobenzoïque du cholestanol-3 a été transformé en dérivé chloré **1** par Cl_2 , puis irradié ou traité par un initiateur radicalaire (Fig. 2.34). L'attaque a lieu uniquement sur l'hydrogène tertiaire en C9 ainsi qu'en témoigne la formation exclusive de **5** obtenu après traitement basique de **4** (46, 47).

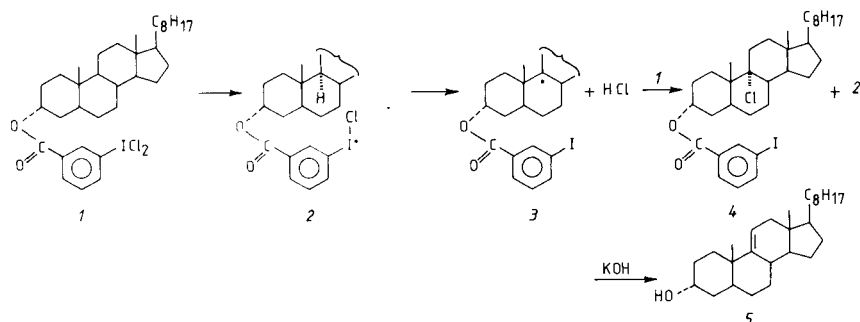


Figure 2.34 Attaque sélective sur le carbone 9 de l'ester m- chloriodobenzoïque du cholestanol. Le composé **1** est obtenu par addition de chlore sur le précurseur iodé : $-\text{COPhI} + \text{Cl}_2 \rightarrow -\text{COPhICl}_2$ (46, 47).

L'arrachement d'hydrogène est monomoléculaire (réaction $2 \rightarrow 3$), mais le radical formé doit subir une réaction bimoléculaire (réaction $3 \rightarrow 4$) avec une autre molécule **1** pour arracher un atome de chlore.

Cette méthode n'est pas entièrement satisfaisante car la formation de **1** par action de Cl_2 peut poser des problèmes pour les molécules renfermant certains groupes fonctionnels fragiles. La *chloration par relais radicalaire* permet d'engendrer l'intermédiaire radicalaire réactif **2**, sans passer par **1** et de réaliser des chloration plus rapides et plus sélectives (47, 48). Elle a été appliquée à la synthèse de l'acétate de dihydrocortisone (**49**) selon le schéma de la figure 2.35.

Le produit de départ est la cortexolone **1** dont la partie dihydroxyacétone a été protégée (**2**), avant la transformation en ester m-iodobenzoïque **4** à partir de l'alcool **3**. Un radical externe $\text{ArICl}\cdot$ transfère ensuite un Cl sur le dérivé iodobenzène **4** et de là en position 9; l'oléfine est formée par action de KOH, puis transformée en acétate de dihydrocortisone, **6**, par une suite d'opérations : hydroboration, oxydation, déprotection. Le rendement total est de 30 % à partir de la cortexolone.

Le diphenylsulfure peut également être utilisé comme relais radicalaire (**45**) pour la chloration sélective en C14 d'un stéroïde (**50**).

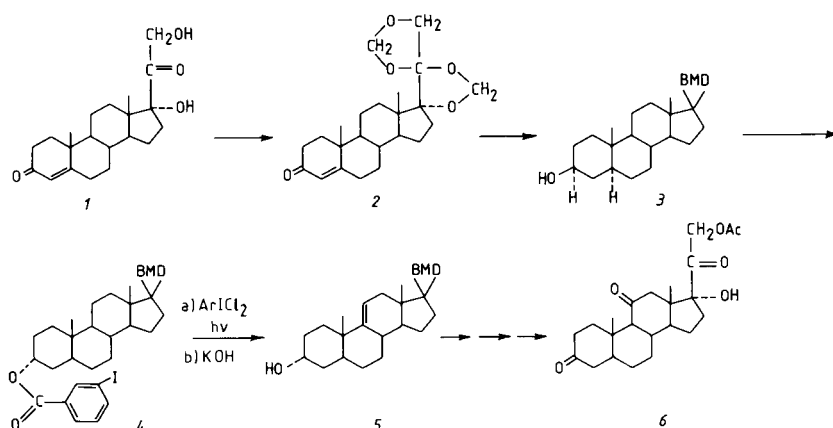


Figure 2.35 Synthèse de l'acétate de dihydrocortisone à partir de la cortisone, par la méthode de relais radicalaire dont le mécanisme est donné dans la figure 2.33 (49).

2.4.4 Association temporaire entre le réactif et le substrat

Dans l'espoir de rendre la fonctionnalisation des chaînes flexibles en solution plus sélective, des réactions ont été effectuées dans des phases organisées telles que les micelles et les membranes (51). Ces systèmes ne sont pas suffisamment rigides pour orienter favorablement le substrat et le réactif; les sélectivités sont donc faibles.

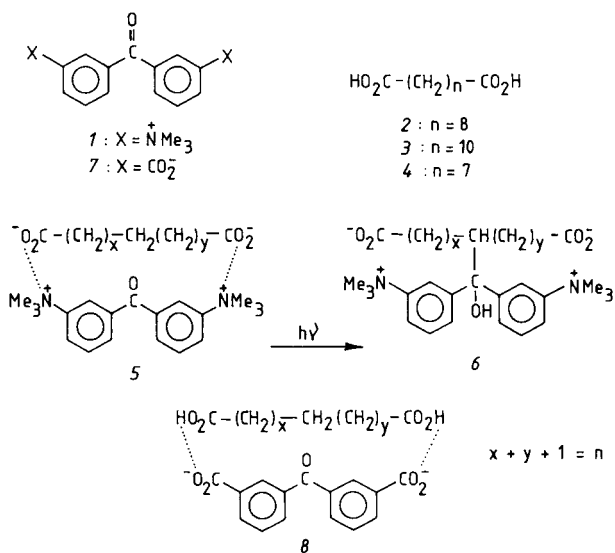


Figure 2.36 Fonctionnalisation de chaînes flexibles par fixation des deux extrémités du substrat sur le réactif rigide (52).

Une fonctionnalisation sélective par voie photochimique a été atteinte en immobilisant le substrat linéaire par association des deux extrémités de sa chaîne à un réactif rigide (52) (Fig. 2.36).

Deux modes d'interaction ont été étudiés :

— paire d'ions, 5, entre un dication ammonium quaternaire 1 et la forme dicarboxylate d'un diacide à longue chaîne 2, 3 ou 4, dans l'eau;

— liaisons hydrogène, 8, entre le dicarboxylate 7, et un acide dicarboxylique 2, 3 ou 4, dans un solvant non polaire.

Tableau 2.1 Pourcentage de fonctionnalisation des acides décanedioïque (2) dodécanedioïque (3) et nonanedioïque (4) sur certains atomes de carbone, par les dérivés de l'acétophénone (1) et (7)

Réactif	Substrat	Carbone fonctionnalisé %				
		C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆
1	2	2,7	1,7	2,7	93	
1	3	1	0,2	3,6	62	34
1	4	2,6	1,4	22	74	
7	2	4,3	0,2	13,7	81	
7	3	3,8	0,5	5,6	42	49
7	4			49	51	

(D'après R. Breslow et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 2905, 1981.)

Les résultats des photolyses de ces différents systèmes (Tableau 2.1) montrent :

— qu'avec le substrat 2 ($n = 8$) l'attaque est très sélective sur les deux CH₂ centraux équivalents (93 % et 81 % selon le type d'association);

— qu'avec le substrat 3 ($n = 10$) la distribution des produits est plus large; la complémentarité entre la taille des réactifs 1 ou 7 et la taille de la chaîne est moins bonne; cette dernière est donc moins étirée et plus mobile;

— qu'avec le substrat 4 ($n = 7$) l'attaque par le réactif 1 donne une assez bonne sélectivité envers le CH₂ central (unique);

— que dans tous les cas le réactif 1 (formation de paires d'ions) est plus efficace que le réactif 7 (formation de liaisons hydrogène). Des réactions de contrôle avec des réactifs n'ayant qu'un site possible d'attache se sont révélées totalement négatives.

CHAPITRE 3

Méthodes de cyclisation

Nous abordons dans cette partie l'étude proprement dite d'un certain nombre de méthodes de formation de macrocycles.

3.1. MÉTHODE DE HAUTE DILUTION

3.1.1. Principe

Pour obtenir un rendement de cyclisation élevé, il faut favoriser la cyclisation aux dépens de la polycondensation.

L'idée de la technique de haute dilution a été formulée et appliquée pour la première fois en 1912 par P. Ruggli, pour la formation d'amides cycliques (53) (Fig. 3.1).

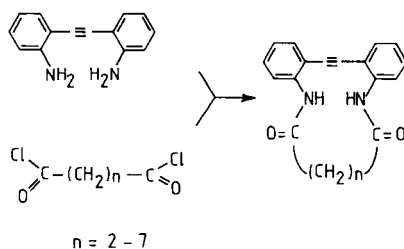


Figure 3.1 Formation d'amides cycliques selon Ruggli (méthode de haute dilution) (53).

Elle est basée sur les considérations suivantes : — la réaction de cyclisation intramoléculaire est d'ordre 1 et sa vitesse est proportionnelle à la concentration; la réaction de condensation intermoléculaire est d'ordre 2 et sa vitesse est donc proportionnelle au carré de la concentration. Par conséquent, la dilution doit favoriser la réaction intramoléculaire.

Les deux points que nous venons d'évoquer constituent l'approche pragmatique du problème de la synthèse des macrocycles. La démarche plus rigoureuse consistant à déterminer la molarité effective de la réaction (k_{intra}

et k_{inter}) puis à utiliser les résultats obtenus pour déterminer la concentration idéale des réactifs est rarement utilisée.

La méthode de haute dilution a été développée et largement employée par Ziegler et Lüttringhaus (1) et une première analyse théorique en a été établie par Stoll (6) et Salomon (54) vers 1935.

Une vaste revue récente fait le point sur cette technique (55). Certaines réactions y sont décrites avec tous les détails expérimentaux donnant ainsi au lecteur une meilleure connaissance des conditions opératoires réelles. Cette revue accorde une grande place à la formation des liaisons C-S sans pour autant négliger les autres liaisons (C-N, C-C, C-O).

3.1.2. Mise en œuvre

Les cyclisations par la méthode de haute dilution peuvent être effectuées en phase homogène ou en phase hétérogène.

La méthode en *phase liquide homogène* est la plus couramment utilisée, et consiste, pour une réaction à deux composants, à verser goutte à goutte les deux solutions dans une grande quantité de solvant, sous très forte agitation. Le point important n'est pas la concentration initiale des réactifs, mais la concentration stationnaire du composé intermédiaire qui se cyclise ou subit la polycondensation. Cette concentration stationnaire doit être la plus faible possible; c'est le cas des réactions rapides qui évitent les durées de contact prolongées et sont donc à préconiser.

Un exemple ancien du procédé en *phase hétérogène* est la cyclisation acyloïnique selon Prelog (56) et Stoll (57) (Fig. 3.2).

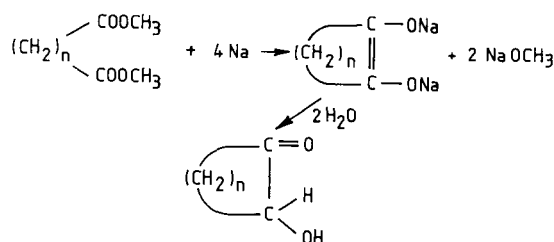


Figure 3.2 Cyclisation de diesters en acyloïnes par un procédé en phase hétérogène (56, 57).

Le diester est ajouté à une suspension de sodium liquide dans le xylène bouillant, sous très forte agitation et en l'absence rigoureuse d'air et d'humidité. Les rendements de cyclisation sont élevés, même pour les cycles moyens, 30 et 60 % pour les cycles à 9 et 10 atomes de carbone. Cependant, les cycles à 7 et 8 atomes de carbone nécessitent de bonnes conditions de haute dilution (addition très lente du réactif). Les rendements élevés ont été attribués, en partie, à la fixation du diester sur la surface du métal, entraînant l'isolement des molécules les unes par rapport aux autres et le rapprochement des extrémités.

Une approche plus rationnelle de la haute dilution en phase hétérogène solide-liquide est l'utilisation d'un *support polymérique* pour la fixation du réactif qui conduit à l'isolement des sites sur matrice solide (58-60). On obtient ainsi un effet « hyper-entropique », par immobilisation totale du réactif (Fig. 3.3).

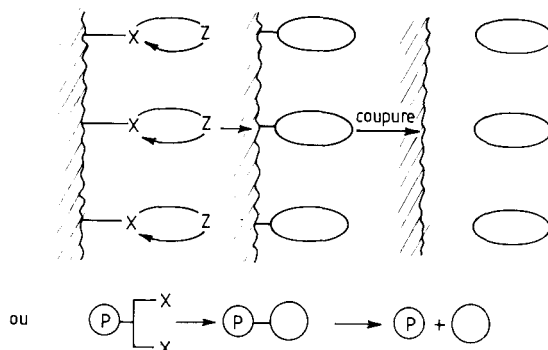


Figure 3.3 Schéma de cyclisation, en phase hétérogène solide-liquide, sur un support polymérique.

La synthèse d'un cyclopeptide sur polymère peut être réalisée par cette méthode (60b).

Le principe de ce procédé est illustré dans la figure 3.4. La première étape consiste à fixer l'acide-amino 5 (qui doit être trifonctionnel tels l'acide glutamique, l'asparagine, la tyrosine, la sérine, la cystéine, etc.) sur le polymère. A partir des fonctions amine et carboxyle de 5 les deux précurseurs linéaires sont alors élaborés parallèlement pour aboutir finalement aux polypeptides ayant les amino-acides 1 et 9 en bout des deux chaînes. Suivent alors les étapes de cyclisation et de séparation du cyclopeptide du support polymérique.

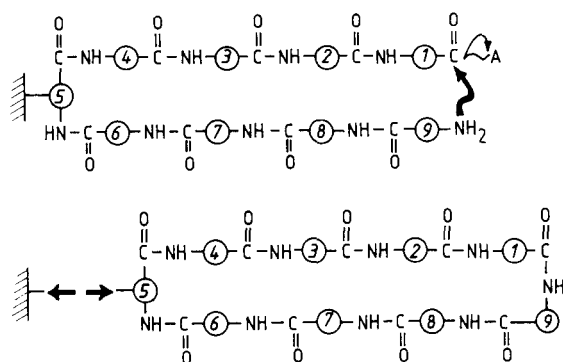


Figure 3.4 Synthèse d'un cyclopeptide sur un support polymérique (60b).

Cependant, malgré le caractère attrayant de cette idée, les résultats obtenus sont fréquemment médiocres. En fait, les sites se trouvent imparfaitement isolés, et des réactions entre les sites se produisent.

3.2. DÉPOLYMÉRISATION

Le principe de cette méthode très ancienne (61) est d'obtenir des produits cyclisés à partir de polymères linéaires selon les mécanismes représentés dans la figure 3.5.

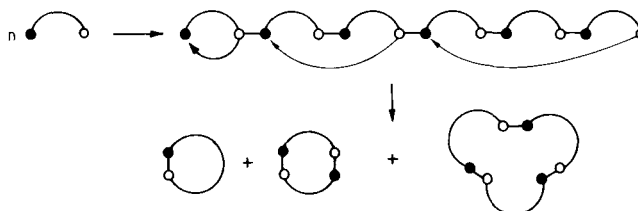


Figure 3.5 Formation de cycles à partir d'un polymère linéaire : dépolymérisation.

On peut obtenir ainsi des monomères, des dimères, des trimères.

La méthode a été appliquée principalement à la dépolymérisation de polyesters provenant de la condensation d'un diacide et d'un diol ou d'un ω -hydroxyacide.

Ainsi les différents polyesters obtenus par condensation de l'acide succinique avec des polyméthylène-diols ($\text{HO}-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$; $m = 2-5$ et $7-9$) ont été soumis à la dépolymérisation. Les réactions de transestérification intramoléculaire conduisent à différents produits cycliques qui sont séparés au fur et à mesure du milieu réactionnel par distillation.

Pratiquement le polymère est chauffé vers 270°C sous vide (≤ 1 mmHg) en présence d'un catalyseur de transestérification (SnCl_2 , $2\text{H}_2\text{O}$; MnCl_2 , $4\text{H}_2\text{O}$; $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, etc.) (62)). Les produits volatils distillent, sont récupérés, et analysés. Le distillat est constitué en général d'un mélange de monomère et de dimère cycliques (Fig. 3.6).

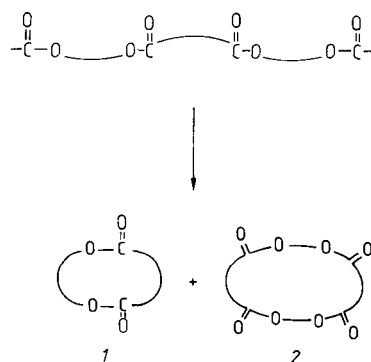


Figure 3.6 Monomère et dimère cycliques obtenus par dépolymérisation de polyesters (61).

Par exemple le pentaméthylène succinate (Fig. 3.7) conduit à 46 % de monomère 1 (cycle à 11 atomes, point d sur la courbe des monomères) et 26 % de dimère 2 (cycle à 22 atomes, point d sur la courbe des dimères).

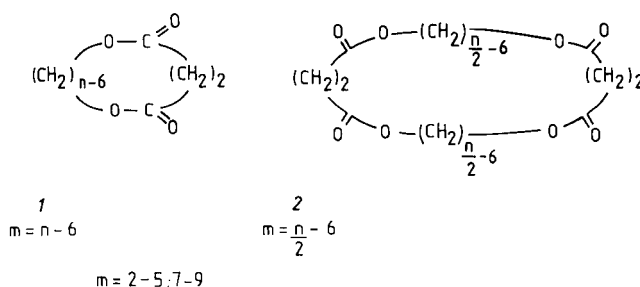
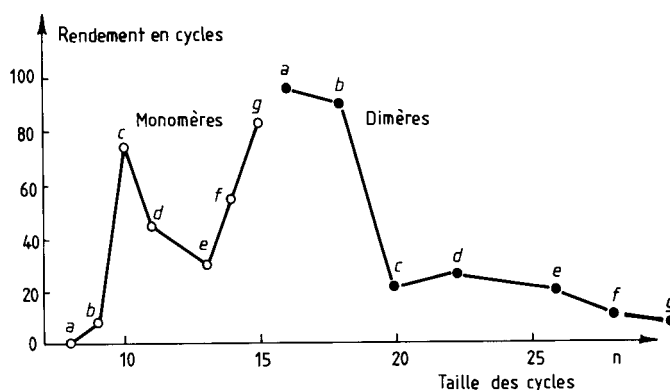
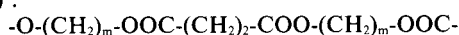


Figure 3.7 Dépolymérisation de polyesters dérivés de l'acide succinique (α, ω - diols + acide succinique) :



Chaque type de polyester conduit à un mélange monomère + dimère. Ainsi, quand $m = 2$, les produits (a) sont formés; de même $m = 3 \rightarrow (b)$, $m = 4 \rightarrow (c)$, $m = 5 \rightarrow (d)$, $m = 7 \rightarrow (e)$, $m = 8 \rightarrow (f)$, $m = 9 \rightarrow (g)$. [D'après W.H. Carothers, *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 929, 1935 (62)].

On note que les cycles à 8 et 9 atomes sont formés difficilement. Le monomère à 10 atomes s'obtient avec un rendement remarquable (70 %). Les meilleurs rendements sont observés pour les cycles de 15 (monomère, 83 %), 16 (dimère, 95 %), 18 (dimère, 89 %) atomes (62).

3.3. CYCLISATION SUR SUPPORT

3.3.1. Principe

Un grand nombre de méthodes de cyclisation reposent sur l'emploi d'un support temporaire ou permanent, et sur des réactions particulières dépendant de la nature des groupes réactifs entre lesquels se fait la liaison de fermeture. La cyclisation peut avoir lieu sur support interne (endo-support) ou sur support externe (exo-support).

a) *Endo-support*

Lorsque la formation d'un macrocycle s'appuie sur un cycle plus petit qui subit ensuite une extension incluant toutes les unités préexistantes dans la molécule, on peut parler d'utilisation d'un support interne. La réaction d'insertion d'une branche latérale dans le cycle en est un exemple (Fig. 3.8a).

De même, la réaction « ZIP » repose sur une expansion par glissement le long d'une chaîne latérale (Fig. 3.8b).

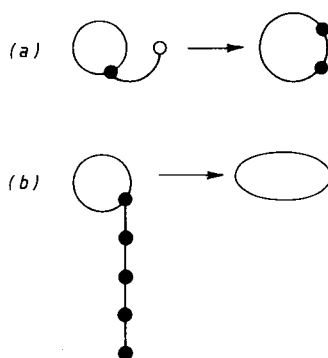


Figure 3.8 Extension de cycle au moyen d'un support interne (a) ou de supports internes successifs (b).

Une autre approche est la formation initiale d'un système bicyclique comportant une liaison sécable, dont la coupure ultérieure donne un macrocycle (Fig. 3.9). Des jonctions de cycle C – N, N – N, C – C et C = C ont été utilisées à cette fin.

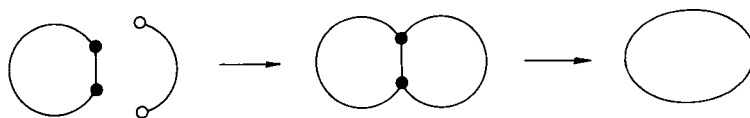


Figure 3.9 Formation d'un grand cycle par coupure d'une liaison d'un système bicyclique.

b) *Exo-support*

La réaction de cyclisation peut utiliser un centre ou groupe temporaire, ionique ou moléculaire, servant de support sur lequel le macrocycle est mis en place, et qui est éliminé ultérieurement.

Les cations métalliques sont, de loin, les supports les plus anciens et les plus répandus. Le processus peut avoir lieu en une seule étape où assemblage et connexion des éléments se font en même temps autour de l'ion (Fig. 3.10a), ou en plusieurs étapes, lorsque la mise en place d'un type d'élément est suivie du pontage par un autre (Fig. 3.10b).

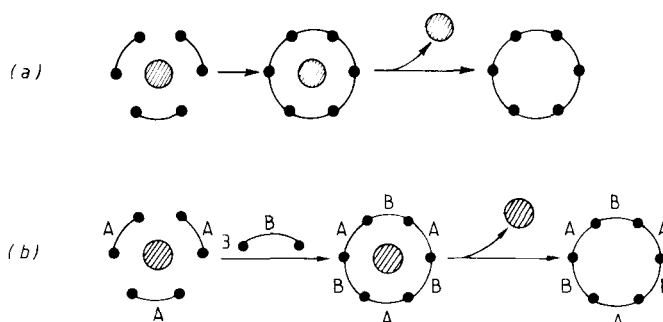


Figure 3.10 Cyclisations autour d'un cation métallique (support externe).

Les dérivés de métalloïdes (Si, Sn, B) ont été utilisés comme « moules chimiques » servant à la fois de support pour la mise en place des chaînes, et de sites de réaction pour les cyclisations ultérieures sur ces chaînes ainsi maintenues (Fig. 3.11).



Figure 3.11 Schéma de cyclisation avec support externe : le support---- est appelé externe car il est éliminé en fin de synthèse et n'est pas incorporé dans le produit final.

Certains atomes ou groupes moléculaires peuvent servir aussi de supports temporaires. Il en est ainsi du soufre qui, après avoir permis de réaliser la cyclisation est ensuite éliminé (Fig. 3.12).

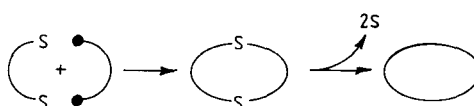


Figure 3.12 Utilisation du soufre comme support externe.

3.3.2. Cyclisation sur support interne

a) Réaction « Zip ». Transamidation

La réaction « Zip », qui aboutit à l'insertion d'une branche latérale dans un cycle (Fig. 3.8b), utilise la transamidation unidirectionnelle (Fig. 3.13), mise au point sur les composés linéaires, et qui permet de transformer un amide tertiaire en amide secondaire (63).

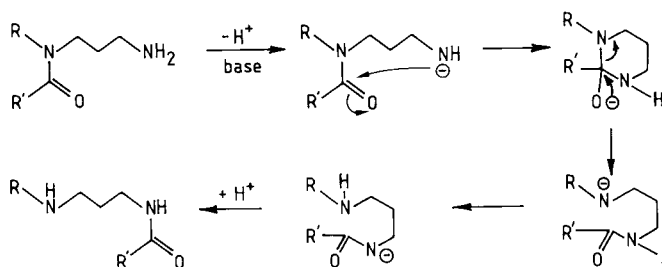


Figure 3.13 Transamidation : transformation d'un amide tertiaire en amide secondaire (63).

La transformation d'un lactame en amino-amide avec agrandissement du cycle a été effectuée sur divers exemples (63, 64, 65), en utilisant comme base le KAPA, c'est-à-dire l'aminopropylamidure de potassium, dans la propylenediamine-1,3 (Fig. 3.14).

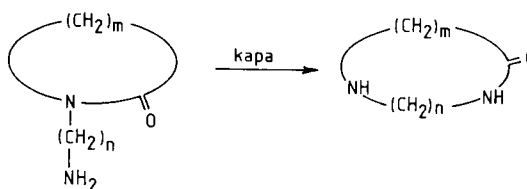


Figure 3.14 Transformation d'un lactame en amino-amide avec extension de cycle. (kapa = aminopropylamidure de potassium) (63, 65).

Un cycle en $m + 2$ conduit à un cycle en $m + n + 3$. Les rendements de transamidation sont bons pour $n = 2$ ou 3 .

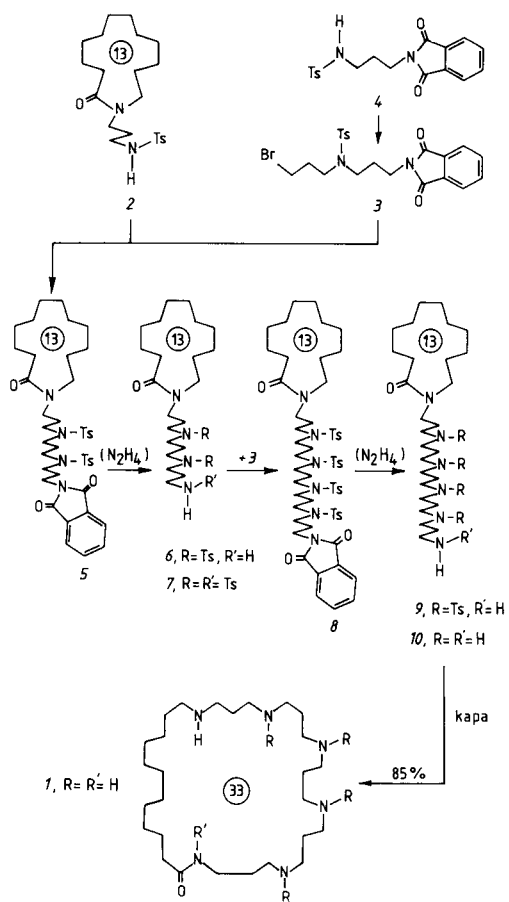
On a ainsi transformé un lactame à 13 chaînons en amino-amide à 33 chaînons (Fig. 3.15a), par incorporation successive de cinq fragments $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ dans le cycle (64).

Figure 3.15 Transformation d'un lactame à 13 chaînons en polyaminolactames à 33 chaînons (a) et 53 chaînons (b) (64, 65a).

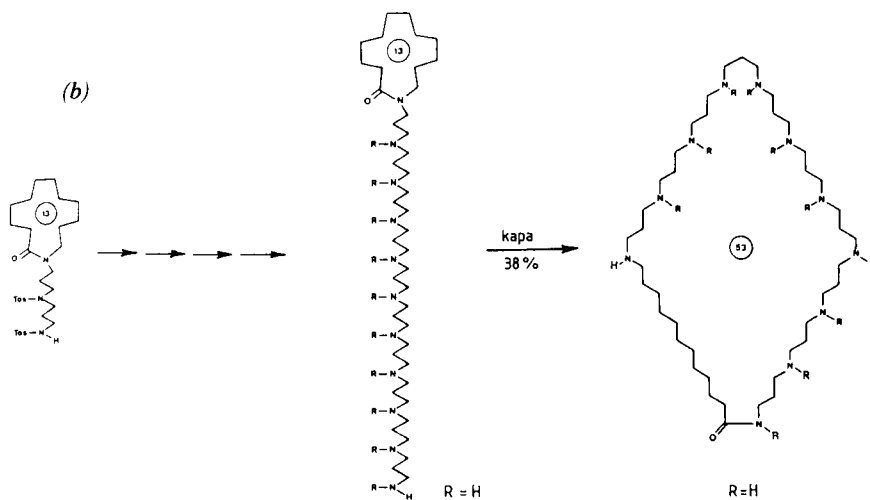
Méthodes de cyclisation

47

(a)



(b)



A partir d'un lactame à 13 chaînons, on a pu également obtenir un polyaminolactame à 53 chaînons (Fig. 3.15b) par incorporation répétée de huit fragments (65). Le rendement de la dernière étape est cependant moins bon (38 %) que dans le cas précédent (85 %).

Le mécanisme postulé pour l'extension de cycle est donné pour la transformation d'un cycle à 13 atomes en un cycle à 21 chaînons (Fig. 3.16).

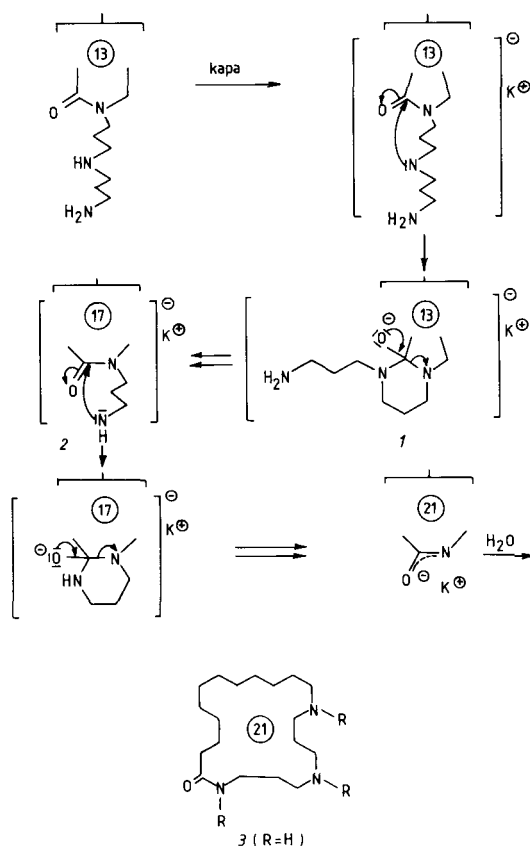


Figure 3.16 Mécanisme proposé pour l'extension d'un cycle à 13 atomes en cycle à 21 atomes. [D'après M. Hesse et coll., *Helv. Chim. Acta* **61**, 1342, 1978 (65b)].

On remarque que la transamidation se fait d'abord par la fonction amine secondaire par l'intermédiaire d'un cycle à 6 atomes (1) qui se transforme en 2 (cycle à 17 atomes); celui-ci subit à son tour une extension de cycle par réaction de l'amine primaire pour conduire au produit final 3 à 21 atomes (65b). Il est important de noter qu'après chaque étape intermédiaire une nouvelle fonction lactame est reconstituée, ce qui est la condition nécessaire pour que l'insertion du prochain fragment puisse avoir lieu. Dans la

formation des grands cycles, évoquée plus haut, le déroulement des réactions est identique (insertion successive de tous les fragments).

Le passage du cycle à 13 atomes aux cycles à 21, 33 ou 53 chaînons se déroule comme l'ouverture d'une fermeture éclair (*zip fastener* en anglais) ce qui a suggéré le nom ZIP pour ce type de réaction (63).

Cette méthode d'extension de cycle a été appliquée à un dérivé barbiturique (66). Ce dernier, 7, possédant une chaîne latérale azaheptylamine, a été obtenu par la suite de réactions décrites dans la figure 3.17.

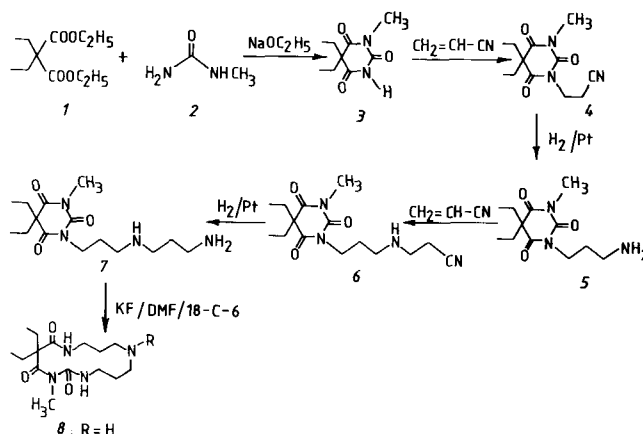


Figure 3.17 Extension de cycle d'un dérivé de l'acide barbiturique par la méthode « zip » (66).

Le dérivé 7 traité par KF/DMF/18-couronne-6, conduit au composé 8 à 14 chaînons, avec un bon rendement (83 % pour la dernière étape) (66). Cette synthèse montre que la réaction ZIP peut être utilisée dans des systèmes relativement complexes et que son adaptation à la synthèse d'une grande variété de lactames macrocycliques est possible.

b) Réactions de coupure d'un système bicyclique

Elles sont basées sur la rupture d'une liaison sécable servant de jonction temporaire : liaisons carbone-azote, azote-azote, carbone-carbone (Fig. 3.18).

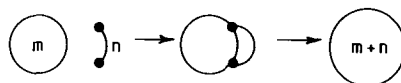


Figure 3.18 Obtention d'un cycle $m + n$ par formation d'un système bicyclique puis rupture d'une liaison.

Ce procédé est particulièrement utile pour la formation des cycles moyens dont l'obtention par toute autre méthode est laborieuse.

Rupture de la liaison carbone-azote. La synthèse d'amino-alcools cycliques (Fig. 3.19) a été effectuée par réduction électrochimique d' α -aminocétones bicycliques sur une électrode de Pb, dans l'acide sulfurique à 30 %, à 60° (67). Selon la nature de l'aminocétone de départ, les rendements de la réduction sont compris entre 40 et 75 %.

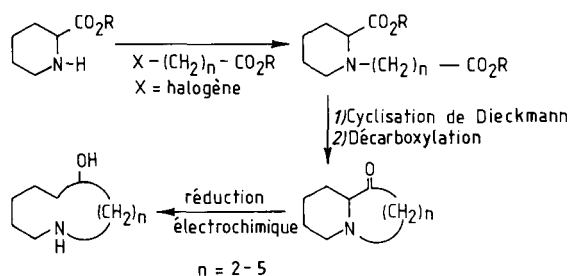


Figure 3.19 Synthèse d'amino-alcools cycliques par réduction électrochimique d' α -amino-cétones bicycliques (67).

Rupture de la liaison azote-azote. Une synthèse très utile de diamines cycliques de taille moyenne a été réalisée (68). Les étapes décrites dans la figure 3.20 sont :

— la condensation d'une N,N'-diacylhydrazine **1** avec un composé dihalogéné **2**; le traitement par le succinate de méthyle du composé cyclique **4**, obtenu par hydrolyse de **3**, conduit à **5**; celui-ci par réduction est transformé en dihydrazide bicyclique **6**; l'hydrogénation de **6** en présence de Nickel de Raney entraîne la rupture de la liaison N-N et la formation de la diamine cyclique **7**;

— Le rendement global pour la formation de **7** à partir des produits de départ **1** et **2** est satisfaisant (14 % pour $n = 1$; 20 % pour $n = 2$).

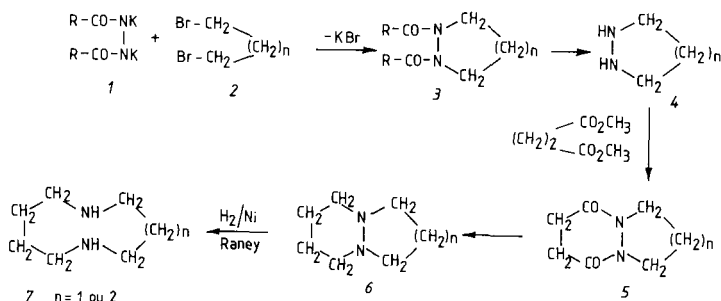


Figure 3.20 Synthèse de diamines cycliques par rupture d'une liaison N-N d'un composé bicyclique intermédiaire. Cette méthode est bien adaptée à la formation de cycles moyens (68).

Rupture de la liaison carbone-carbone. Cette méthode a été utilisée pour la synthèse d'une grande variété de macrocycles. L'obtention de lactones macro-

cycliques se fait selon le schéma donné dans la figure 3.21, dans lequel E est un groupe électronégatif.

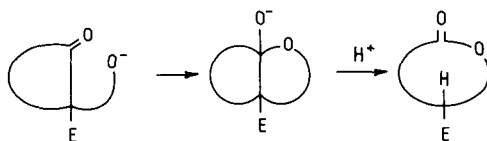


Figure 3.21 Synthèse de lactones macrocycliques par rupture d'une liaison C-C d'un composé bicyclique intermédiaire.

Les exemples ci-dessous illustrent la méthode (69).

Les énolates de sodium des phénylsulfonyl-2 cétones (*1a-d*) (Fig. 3.22) sont alkylés par le *cis*-acétoxy-4 chloro-1 butène-2, dans le diméthoxy-éthane; l'hydrolyse acide des acétates, **2**, a donné les dérivés (*cis*-hydroxy-4 butényl-2)-**2**, **3**, avec un bon rendement. Le dérivé hydroxy-3 propylé, **8**, a été obtenu par addition de Michael de la céto-sulfone (*1a*) sur l'acroléine et réduction du groupe aldéhyde par NaBH₄. Les deux dérivés de la cyclodécane, **3a** et **8**, traités par NaH dans le benzène, ont donné respectivement les lactones, **4a** et **9** avec un rendement élevé. Le groupe sulfone a été éliminé par un grand excès d'amalgame de sodium et de phosphate acide de sodium

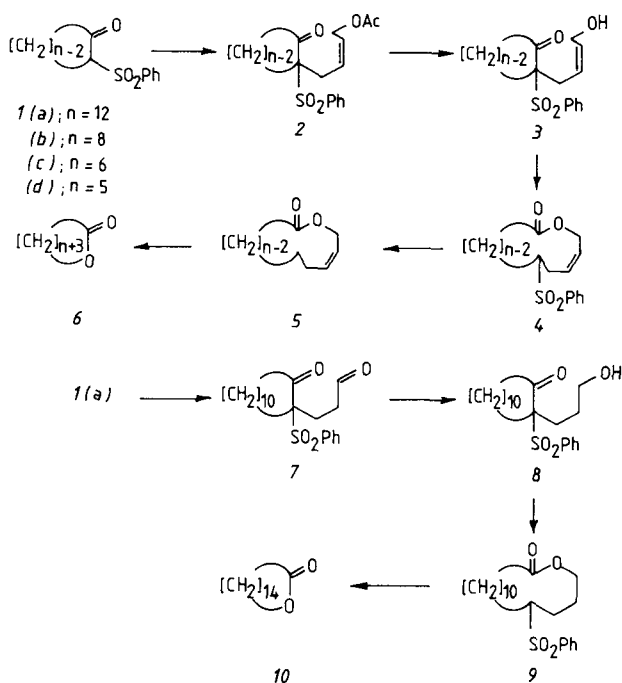


Figure 3.22 Synthèse du dihydroambrettolide **6a** et de l'exaltolide **10** à partir de phénylsulfonylcétones (69).

dans MeOH/DME. Les lactones **4a** et **9** ont conduit respectivement à l'hexadécanolide-16 (dihydroambrettolide) **6a** (après hydrogénation) et au pentadécanolide-15 (exaltolide) **10**, avec des rendements globaux respectifs de 42 et 36 %.

Tableau 3.1 Pourcentage en produits intermédiaires isolés au cours de la synthèse de lactones à partir des énoates de sodium de phénylsulfonyl-2 cétones

	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
a	86	97	89	82	93	61	98	90	90
b	80	98	79	—	—				
c	79	93	76	—	—				

6a) dihydroambrettolide

10) exaltolide

(D'après R.C. Cookson et coll. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1123, 1981.)

Le tableau 3.1 donne les rendements de tous les produits intermédiaires isolés au cours des synthèses des lactones macrocycliques. On peut noter que les réactions de passage aux macrocycles (étapes 3 → 4 et 8 → 9) se font avec de bons rendements.

Un autre électroattracteur très efficace est le groupe nitro ($E = \text{NO}_2$, voir Fig. 3.21); grâce à ce groupement, certains des macrocycles cités plus haut ont été obtenus avec des rendements encore supérieurs (69b).

Des *céto-lactones* (Fig. 3.23) macrocycliques ont été obtenues par rupture de liaison $\text{C} = \text{C}$ en faisant agir divers agents oxydants (anhydride chromique, ozone, acide *m*-chloroperbenzoïque) sur des polyméthylène-2,3 benzo-

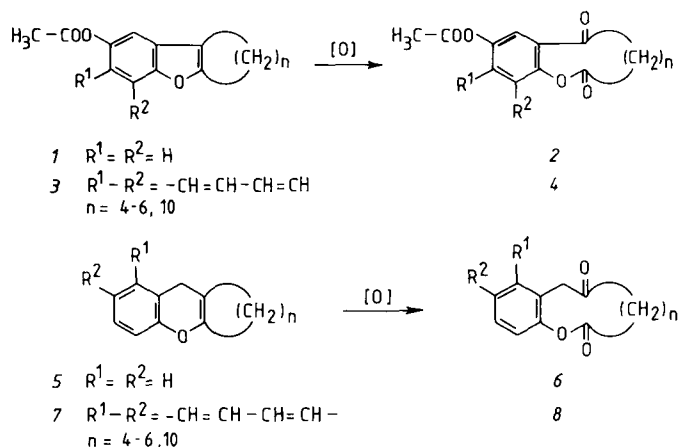


Figure 3.23 Synthèse de céto-lactones macrocycliques par rupture d'une liaison $\text{C} = \text{C}$ de polyméthylène-2,3 benzo- et naphto-furannes (composés **1** et **3**) et de polyméthylène-2,3 benzo- et naphto-pyrannes (composés **5** et **7**) (70).

et naphto-furannes et sur des polyméthylène-2,3 benzo- et naphto-pyrannes (70). Les rendements en composés macrocycliques (2, 4, 6, 8) sont en général assez bons (50-70 %).

Des *céto-imides* et *céto-lactames* (Fig. 3.24) macrocycliques ont été préparés par oxydation des énamines-lactames, 2, et des N-acétyl-énamines, 4, par l'ozone ou l'acide m-chloroperbenzoïque (71).

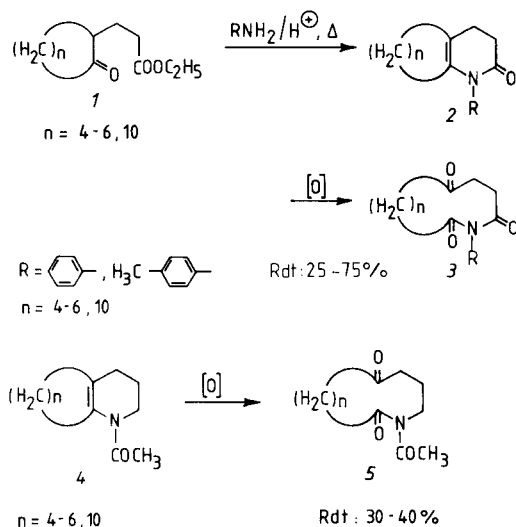


Figure 3.24 Synthèse de céto-imides (3) et de céto-lactames (5) macrocycliques par oxydation d'énamino-lactames (2) et de N-acétyl-énamines (4) (71).

La rupture de deux liaisons $C = C$ a conduit à la synthèse de *tétracétones* macrocycliques (72). Ce procédé très élégant est décrit dans la figure 3.25 : la cyclopropanation des tétrakis (triméthylsilyloxy)-cycloalcadiènes, 1, (73)

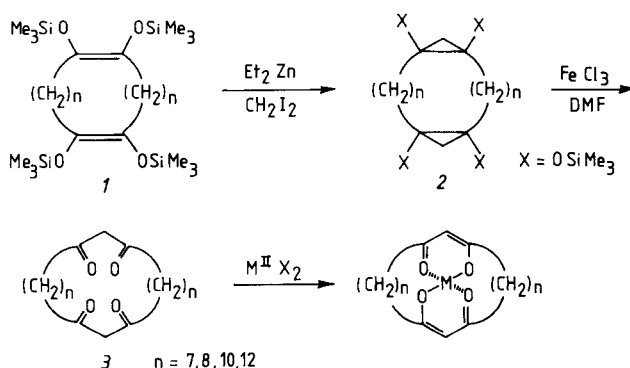


Figure 3.25 Synthèse de tétracétones macrocycliques par rupture de deux liaisons $C = C$ (72).

conduit aux composés 2; traités par FeCl_3 dans le DMF, les produits 2 donnent les tétracétone 3 avec des rendements satisfaisants (33-47 %). Les métaux de transition tels que Cu^{II} , Ni^{II} , Co^{II} sont complexés par ces tétracétone.

3.3.3 Cyclisations sur support externe : Métalloïdes

Les métalloïdes, tels que Si, Sn, B, peuvent être utilisés à la fois comme supports à liaison covalente et comme sites réactionnels.

La construction du macrocycle s'effectue à l'aide d'un groupe support, « armature provisoire » au niveau duquel, par condensations successives, s'édifie le macrocycle souhaité : celui-ci est libéré de son support en fin de synthèse. Les hétérocycles métalloïdiques formés intermédiairement servent de « moule chimique » (Fig. 3.26).

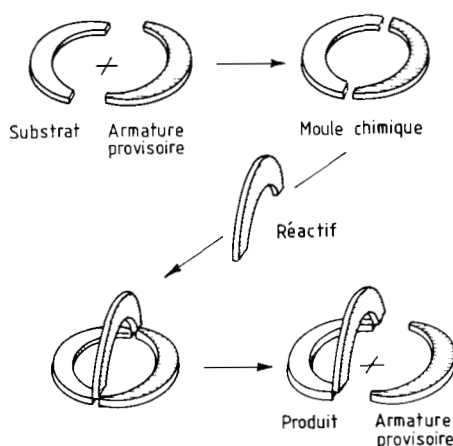


Figure 3.26 Représentation schématique de l'emploi de « moules chimiques ».

Les éléments Si, Sn et B ont été choisis comme *supports externes* temporairement internes pour leur aptitude à former des liaisons covalentes, métalloïde-hétéroatome, qui peuvent être aisément rompues par une hydrolyse dans des conditions douces.

On peut ainsi former des cycles métalloïdiques tels que ceux décrits dans la figure 3.27. Ceux-ci sont condensés ensuite avec une chaîne fonctionnalisée

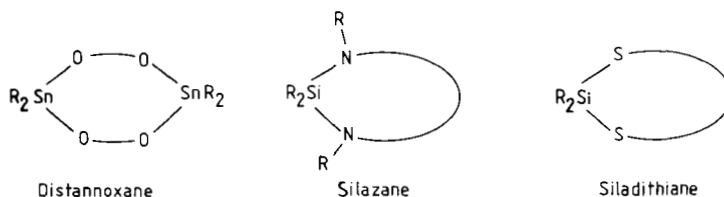


Figure 3.27 Cycles contenant des liaisons Sn-O, Si-N, Si-S.

aux deux extrémités. Le premier intermédiaire peut être cyclique ou, dans certains cas, ouvert (Fig. 3.28).

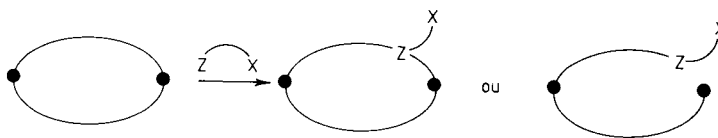


Figure 3.28 Possibilités de réaction d'un cycle métalloïdique.

A partir d'un cycle métalloïdique plusieurs modes de cyclisation sont possibles (Fig. 3.29).

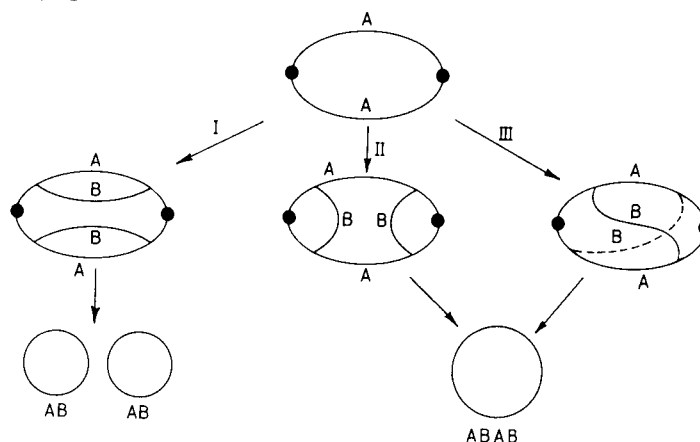


Figure 3.29 Modes de cyclisation possibles à partir d'un cycle métalloïdique : transannulaire (I), latérale (II), diagonale (III).

— La cyclisation transannulaire (I) ou diagonale (III) a lieu lorsque l'insertion de Z désactive le site réactionnel voisin, et de ce fait entraîne l'attaque de X sur l'autre site (Fig. 3.30a) :

— La cyclisation latérale (II) (Fig. 3.29) se produit lorsque X se lie au même site, par exemple si la première étape active la formation d'une deuxième liaison sur le même site (Fig. 3.30b).

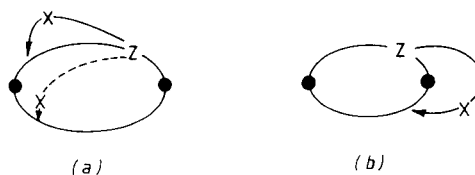


Figure 3.30 Cyclisations transannulaire et diagonale provoquées par la désactivation du premier site réactionnel (a); cyclisation latérale favorisée par l'activation du site réactionnel (b).

Lorsque les différentes branches sont fixées, les supports métalloïdiques sont éliminés. Suivant le type de macropolycycles préalablement formés (modes I, II, III) les macrocycles obtenus seront de natures différentes : I conduit à deux macrocycles AB, II et III donneront tous deux un macrocycle très grand ABAB (Fig. 3.29).

Les réactions passant par la formation de macro-bicycles et -tricycles, cette méthode de préparation n'est supérieure à toute autre macrocyclisation qu'à la condition que des effets de rigidification et de direction favorisent l'obtention du produit voulu.

Le support *distannoxane*, 1, est formé par action de l'oxyde de dibutylétain sur l'éthylèneglycol (Fig. 3.31). La réaction avec un α, ω -diisocyanate conduit à une double cyclisation, 2. L'hydrolyse de ce composé donne uniquement le dicarbamate, 3 (74).

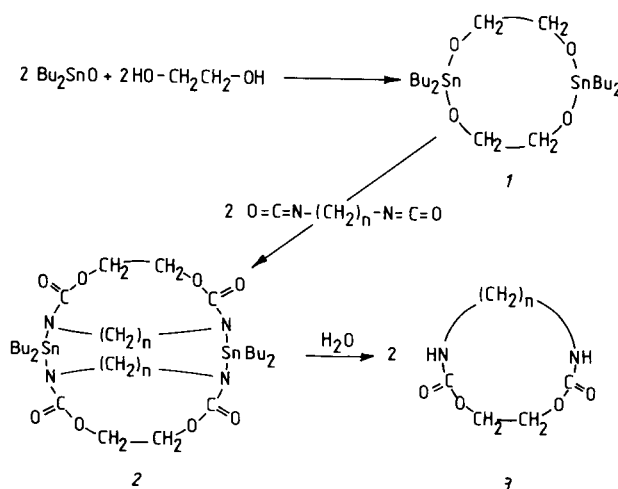


Figure 3.31 Formation de dicarbamates à partir d'un distannoxane et d' α, ω -diisocyanates (74).

Pour $n = 6$, le rendement est de 35 %, alors que pour la condensation directe de l'éthylèneglycol sur le diisocyanate, il est inférieur à 5 %.

La condensation du distannoxane avec des chlorures de diacyle, (Fig. 3.32) donne des tétralactones avec des rendements assez faibles, et non des dilactones (75).

Les *monostannoxanes* donnent également les tétralactones (Fig. 3.33a) (76a).

Cette réaction se fait en deux étapes distinctes (voir schéma figure 3.33b). Dans un premier temps le dichlorure d'acide réagit avec deux molécules de stannoxane en donnant un dérivé 1. Celui-ci réagit avec une deuxième

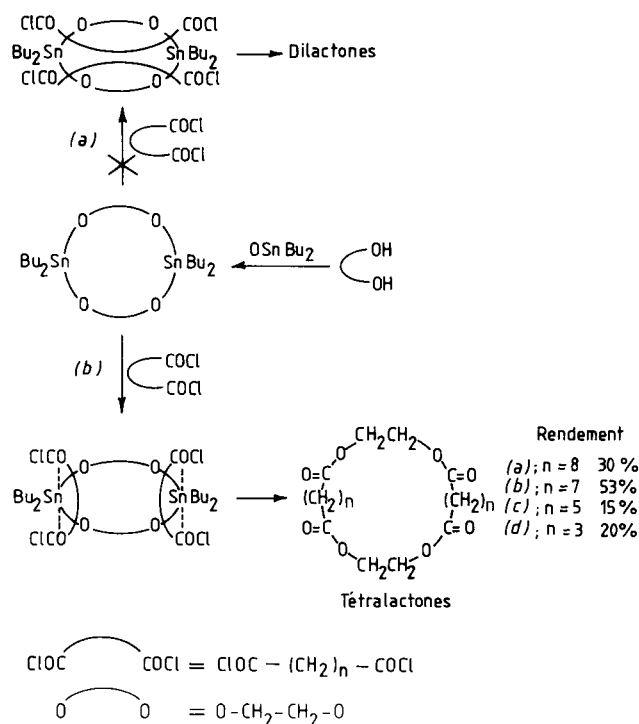


Figure 3.32 Formation de tétralactones à partir de distannoxane et de dichlorures d'acide (75).

molécule de dichlorure d'acide pour conduire à la tétralactone, après expulsion par hydrolyse des supports métalloïdiques de 2. Le composé intermédiaire 1 est assez stable pour permettre l'introduction d'un dichlorure d'acide différent du premier et obtenir ainsi une tétralactone dissymétrique.

Notons que dans cette réaction la première insertion dans la liaison Sn-O désactive la deuxième; ceci explique à la fois la réaction intermoléculaire et l'absence de formation de dilactones.

Le mécanisme décrit dans la figure 3.32 (attaque simultanée sur le même groupe support) est en contradiction avec cette désactivation de la deuxième liaison Sn-O. La formation de ces tétralactones s'effectue sans doute par cyclisation diagonale (voir figure 3.29, mode III).

Remarque. Nous avons conservé ici la distinction entre distannoxane et monostannoxane utilisée par Shanzer dans ses premiers travaux. La structure exacte de ces composés en solution est encore controversée. Il semble cependant établi que les stannoxanes ont une tendance très marquée à former des complexes moléculaires, essentiellement des dimères, en solution (Fig. 3.34). La mise en évidence de ces dimères a été faite par différentes

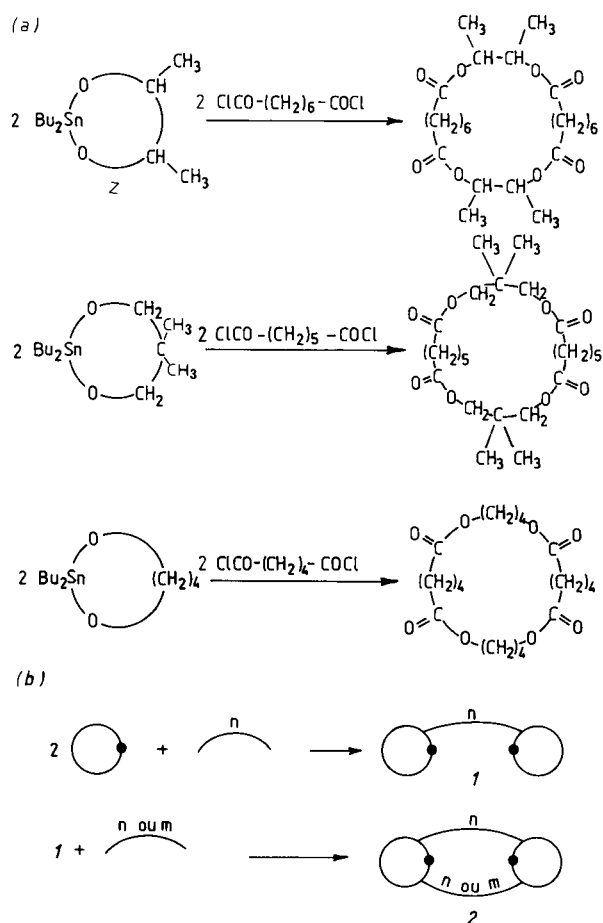


Figure 3.33 Formation de tétralactones à partir de monostannoxanes (a) et mécanisme possible (b) (76a).

méthodes (RMN, IR, études Mössbauer) (76b). La nature du diol de départ joue aussi un rôle dans le phénomène d'association.

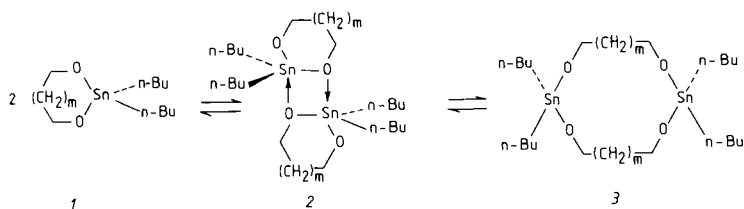


Figure 3.34 Interconversion monomère-dimère dans les stannoxanes (76b).

Ces études n'infirment pas l'ensemble des résultats décrits plus haut (si ce n'est certains mécanismes postulés) car le distannoxane peut être considéré comme une forme limite de 2. La structure dimère 2 permet cependant de mieux expliquer certains résultats; elle montre en effet plus clairement l'étroite interdépendance des quatre liaisons Sn-O.

La condensation d'un distannoxane avec un anhydride d'acide-chiral (2a ou 2b, Fig. 3.35) a permis d'obtenir des structures *chirales* tétralactoniques 3a ou 3b (77a) ayant tous deux la configuration *syn*. Le composé *anti* 4 a aussi été obtenu en traitant le distannoxane 1 successivement par 1 équivalent de 2a et 1 équivalent de 2b. La formation exclusive de 3 est expliquée par le fait que l'attaque des molécules d'anhydride s'effectue de part et d'autre des deux sites stannoxane pour des raisons stériques (éloignement maximum des groupes volumineux) (77b). Le même argument permet d'expliquer la formation en deux étapes de 4. L'intermédiaire dimérique 5, sur lequel s'appuie l'interprétation des orientations relatives des chaînes, est donné dans la figure 3.35.

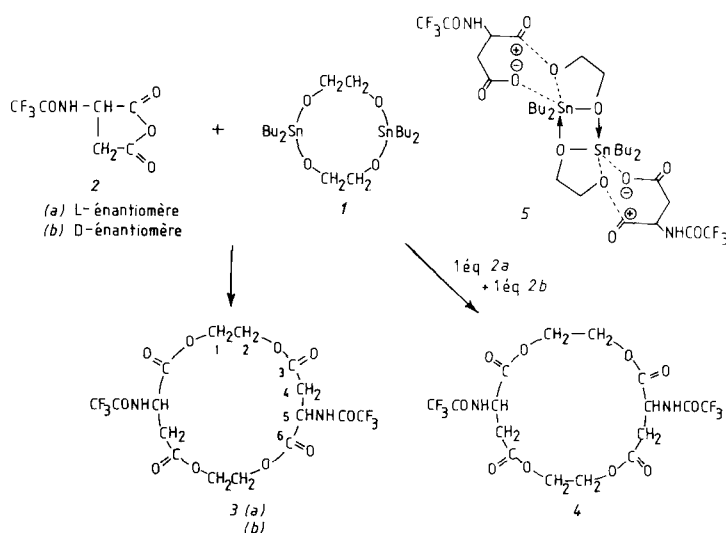


Figure 3.35 Synthèses de tétralactones à chaînes latérales de configuration *syn* (3) ou *anti* (4) (77a, 77b).

De nouvelles lactones macrocycliques présentant un axe de symétrie rotationnel ont été obtenues par condensation d'une lactone tendue, la propiolactone, sur un distannoxane (78).

Les molécules de propiolactone (Fig. 3.36) s'insèrent successivement dans la liaison Sn-O et le produit macrocyclique est ensuite expulsé, après réarrangement et régénération du stannoxane.

Cette méthode a permis une nouvelle synthèse totale de l'entérobactine, transporteur biologique du fer (79a) (Fig. 3.37).

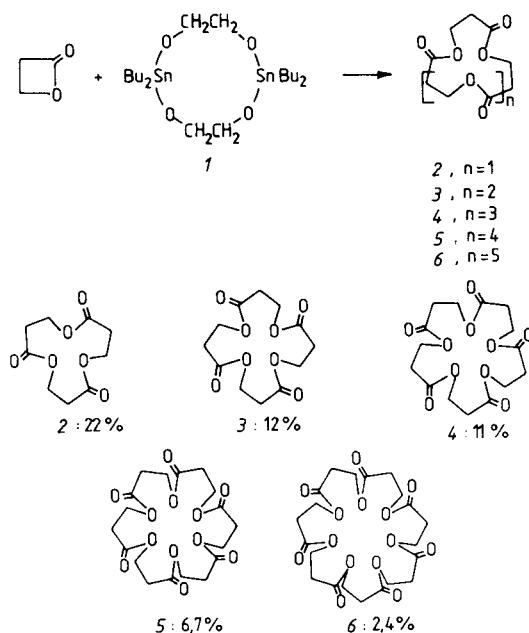


Figure 3.36 Synthèses de rotolactones à partir de propiolactone et de distannoxane (78).

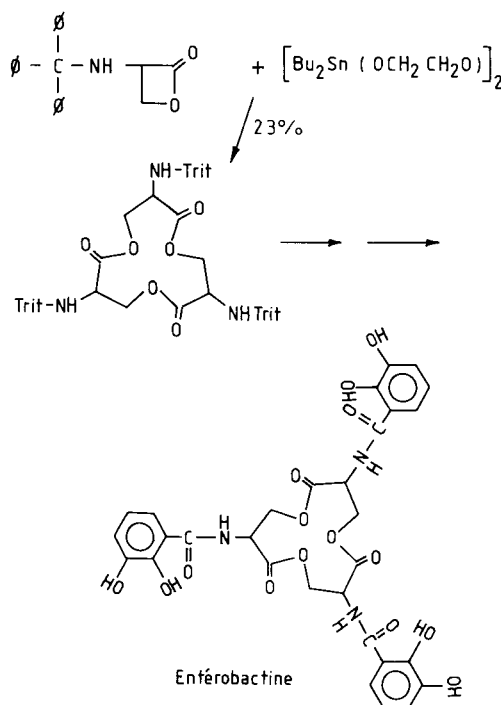


Figure 3.37 Synthèse de l'entérobactine à l'aide de distannoxane (79a).

L'application à la synthèse de macrocycles n'est qu'un des nombreux aspects de la chimie des stannoxanes (79b).

Autres supports. La formation de macrocycles à partir de *silazanes* ou de *siladithianes* et de dichlorures d'acide ou de diisocyanates est très comparable à celle décrite pour les stannoxanes (80, 81) (Fig. 3.38 et 3.39). Dans certains cas le silazane, selon la nature de la diamine de départ et le réactif utilisé, peut conduire à des macrocycles difonctionnalisés (74b). En revanche, les siladithianes donnent exclusivement des macrocycles tétrafonctionnalisés.

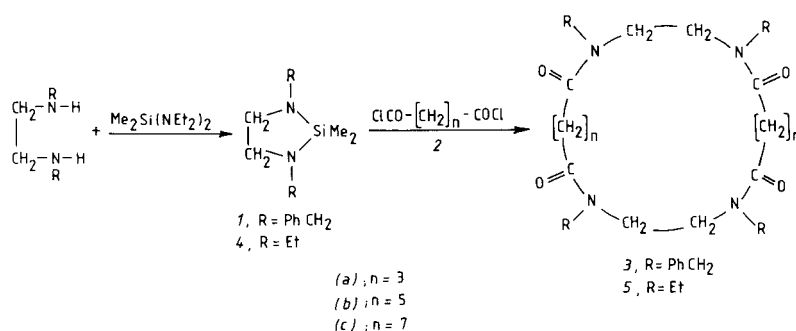


Figure 3.38 Formation de tétramides à l'aide de silazanes (80).

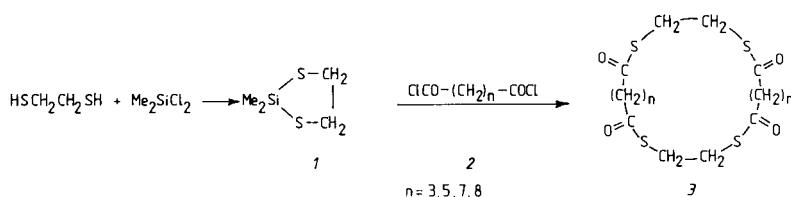


Figure 3.39 Synthèse de tetrathiolactones à partir de siladithianes (81).

Dans le cas des *amino-boranes*, le bore sert en outre d'agent activant (82). Ce rôle intervient au niveau de l'étape (d) du schéma réactionnel décrit dans la figure 3.40. Cette méthode fournit une voie d'accès particulièrement simple aux alcaloïdes macrocycliques dérivés de la spermidine. Les composés 1, 3, 4 ont été obtenus avec un rendement global d'environ 40 %. L'alcaloïde 2 est formé par irradiation de 1.

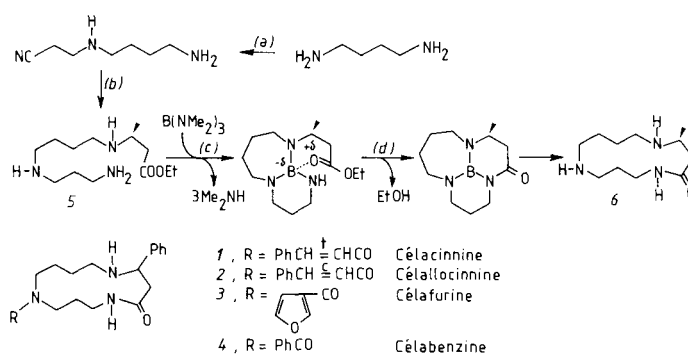


Figure 3.40 Synthèse, par l'intermédiaire d'amino-borane, d'alcaloïdes dérivés de la spermidine a) $\text{CH}_2 = \text{CHCN}$; b) $\text{CH}_2 = \text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$; H_2/PtO_2 . *Note* : le schéma de synthèse indiqué est simplifié et très général. Les composés 1 - 4 sont obtenus en partant du précurseur ouvert 5 ayant un groupe phényle en position adéquate (flèche). L'alkylation introduisant R en N₆ est effectuée sur le macrocycle 6 (82).

3.3.4 Cyclisation sur support externe : cations métalliques

a) Principe

La synthèse d'un ligand macrocyclique, en présence d'un cation métallique, a été utilisée pour la formation de nombreux macrocycles. La présence du métal induit la mise en place des réactifs dans des positions telles que la macrocyclisation est très favorisée. Le vocable anglais *template effect* illustre bien ce processus.

Ce type de méthode présente des avantages et des inconvénients. Un des avantages est l'augmentation du rendement, par suite d'une suppression partielle ou totale des réactions concurrentes, polymérisation ou formation de produits non cycliques. Un autre avantage est la possibilité d'une cyclisation sélective : par le choix d'un ion métallique approprié, on peut privilégier la formation d'un certain macrocycle. Cependant, un des inconvénients est que le composé macrocyclique est généralement coordonné à l'ion métallique et qu'il est parfois difficile de les séparer. En outre, ces méthodes sont souvent spécifiques d'un ion métallique et ne peuvent pas être généralisées. Malgré ces limites, elles se sont révélées très utiles.

Deux types de processus peuvent être envisagés :

— les molécules s'assemblent et se lient simultanément autour du cation en une seule étape (Fig. 3.41a). La synthèse des phthalocyanines en est un exemple (Fig. 3.41b).

— l'assemblage d'un type d'élément autour de l'ion, suivi du pontage par un autre élément structural (Fig. 3.42); cette méthode offre de plus larges

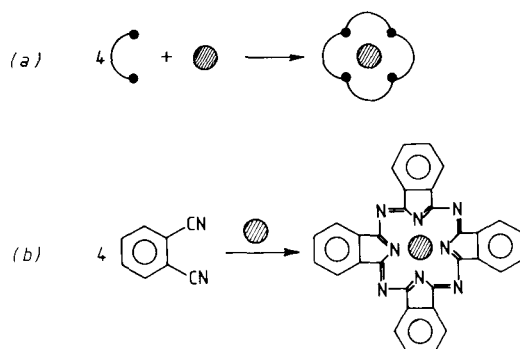


Figure 3.41 Cyclisation sur support métallique à partir d'un seul élément structural et en une étape (a); synthèse de la phthalocyanine (b).

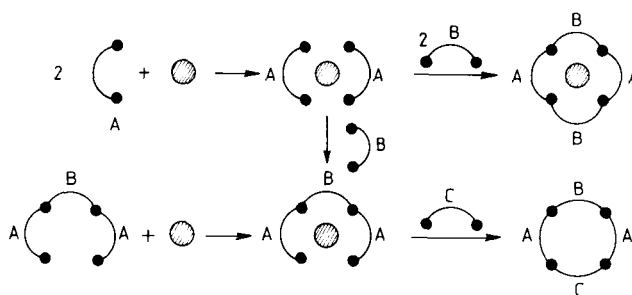


Figure 3.42 Quelques exemples des multiples possibilités de cyclisation sur support métallique à partir de plusieurs éléments structuraux.

possibilités de synthèse que la première car de nombreuses variantes sont possibles selon la nature des groupes terminaux.

Le type de produit macrocyclique obtenu dépend des facteurs dus :

- aux molécules composantes : taille, réactivité des groupes terminaux, rigidité, géométrie;
- au cation métallique : taille, sites de coordination préférés, géométrie de coordination.

On peut ainsi aboutir à une grande souplesse et à une grande variété. Cependant, une analyse détaillée des facteurs qui interviennent est nécessaire pour une utilisation planifiée.

Dans les années 1960, plusieurs groupes de chercheurs travaillant indépendamment ont ainsi synthétisé divers ligands macrocycliques, de type polyamine-imine, en utilisant les cations métalliques comme supports.

Dans la réaction de Curtis (83) (Fig. 3.43), la première étape est la formation d'un complexe éthylènediamine-métal, et la deuxième étape est la condensation d'un composé carbonylé, comme l'acétone, avec le complexe

pour donner un macrocycle; celui-ci renferme deux groupes imine et deux groupes amine secondaire.

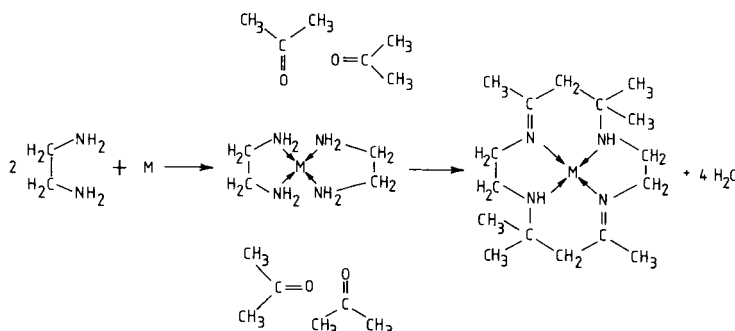


Figure 3.43 Formation d'un macrocycle par la réaction de Curtius (83).

La condensation ne se fait généralement bien que dans les cas où $M = \text{Ni(II)}$ ou Cu(II) .

Cette réaction *in situ* a été largement exploitée en utilisant une grande variété de combinaisons diamines-cétones- cations métalliques (83).

Le degré d'insaturation des macrocycles peut être modifié, notamment par réduction. Sur le composé réduit, la démétallation s'effectue facilement par l'ion CN^- et donne le ligand libre. La démétallation sur les complexes non réduits est plus délicate car le macrocycle libre, possédant des fonctions imine, est facilement hydrolysé.

Dans les réactions décrites ci-dessus, les intermédiaires ne sont en général pas isolés. Une approche différente de l'utilisation des cations métalliques comme support externe est apparue dès 1964. Elle consiste à former d'abord un chélate ouvert qui est ensuite traité par un réactif adéquat pour former le complexe macrocyclique. Le chélate ouvert peut être obtenu en partant soit d'un ligand préalablement synthétisé, soit en le formant directement dans la solution par effet de support externe (voir figure 3.42).

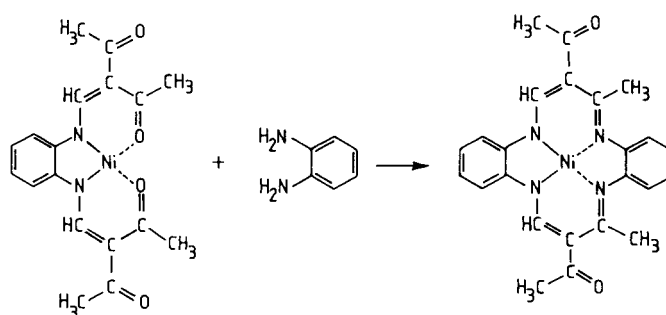


Figure 3.44 Synthèse d'un complexe macrocyclique à partir d'un chélate de nickel (84a).

Par une approche de ce type, Jäger a synthétisé une série de complexes macrocycliques dont un exemple est donné dans la figure 3.44 (84a).

La nature du ligand peut être modifiée (remplacement du noyau aromatique par des chaînes hydrocarbonées à 2 ou 3 atomes de carbone par exemple); de même, différentes diamines peuvent être utilisées pour la condensation finale.

La présence de groupes carbonyle dans ces complexes macrocycliques a été exploitée quelque vingt années plus tard par Busch pour développer la chimie des cyclidènes (voir plus loin).

Un autre exemple ancien (84b) est donné dans la figure 3.45a; le complexe intermédiaire, traité par le dérivé dibromé, conduit au macrocycle par des réactions de S-alkylation.

Plus récemment, des complexes du Zn^{2+} et du Cd^{2+} ont été obtenus à partir d' amino-2 benzénethiol et de diacétyl-2,6 pyridine (84c) (Fig. 3.45b).

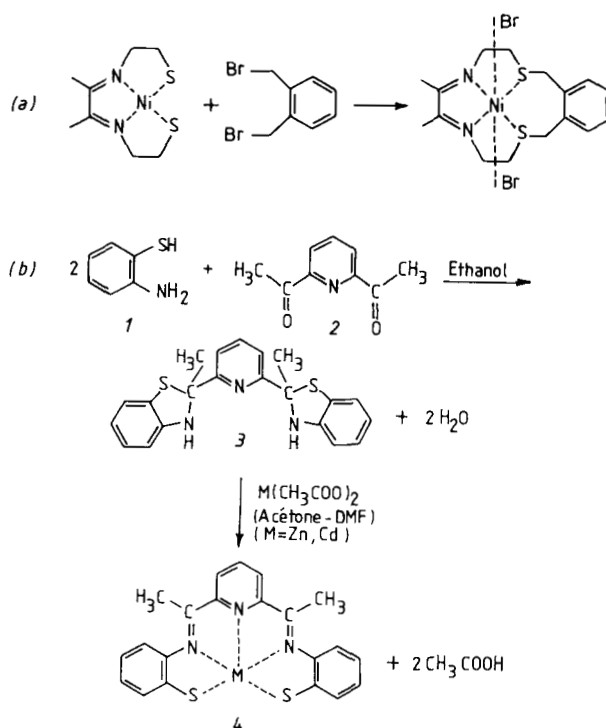


Figure 3.45 Formation d'un macrocycle par une double S-alkylation à l'aide d'un dérivé dibromé (a); synthèse de la bis (benzenthiazoline) **3** et formation des complexes **4** (b)(84c).

Le ligand est stabilisé par formation du complexe et ne peut être dissocié de l'ion métallique. Les groupes thiolate conservent un pouvoir nucléophile

suffisant pour réagir avec les halogénures d'alkyle (Fig. 3.46); l'addition d'un composé dibromé permet l'obtention d'un complexe macrocyclique.

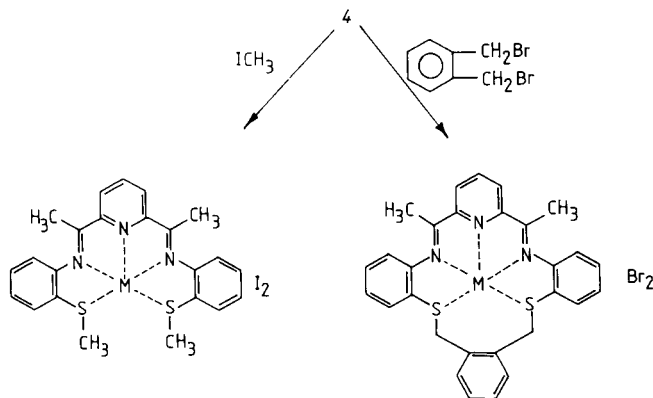


Figure 3.46 Réactions de S-alkylation de fonctions thiolate complexées (84c).

Un aperçu des multiples possibilités de réactions de cyclisation conduites en présence d'un cation métallique est donné dans l'étude suivante (85). En présence d'un métal divalent, Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , une o-phénylènediamine (Fig. 3.47) se condense avec des composés dicarbonylés pour donner, suivant les proportions relatives des deux réactifs, soit le complexe macrocyclique 3, soit le complexe ouvert 4. Ce dernier peut conduire, par traitement avec la diamine appropriée, aux macrocycles 3 ou 5. Traité par un large excès d'éthylènediamine, le composé 4 subit une réaction de transamination pour donner le macrocycle 6. Toutes les réactions décrites ci-dessus se font avec des rendements appréciables.

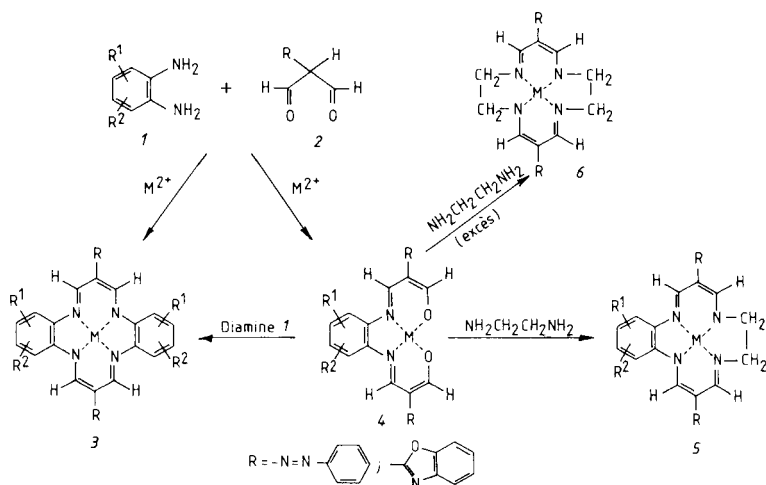


Figure 3.47 Diverses possibilités synthétiques à partir des composés 1 et 2 (85).

Le complexe 3 peut être démétallé en milieu anhydre (acide chlorhydrique dans l'éthanol absolu); le ligand libre ainsi obtenu permet la formation de nombreux complexes $[\text{Fe}^{\text{II}}, \text{Ru}^{\text{II}}]$.

Notons enfin que les substituants R peuvent être des groupes potentiellement utilisables pour des constructions ultérieures.

b) Orientation des condensations (1 + 1) ou (2 + 2) entre une diamine et un composé dicarboxylé

Afin d'étudier les mécanismes de formation des bases de Schiff et isoler des intermédiaires de réaction, Nelson et coll. ont effectué l'étude très détaillée d'une série homogène. Un premier aspect envisagé est l'orientation des condensations (Fig. 3.48).

L'orientation vers les produits résultant de la condensation, soit d'une molécule de diamine avec une molécule de composé dicarboxylé (1 + 1), soit de deux molécules de chacun des composants (2 + 2), dépend de la nature

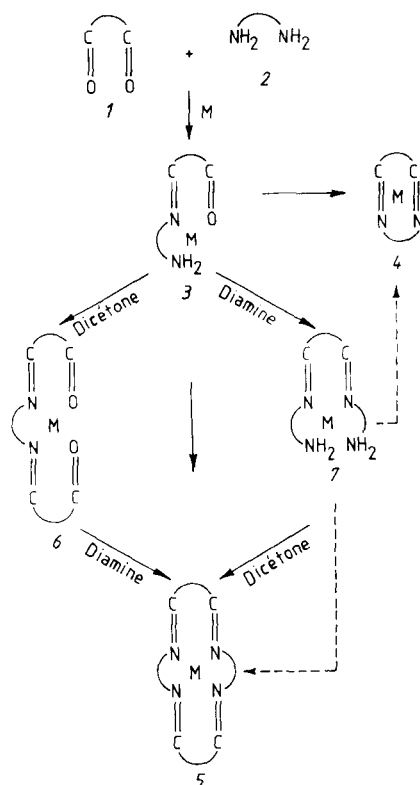


Figure 3.48 Condensation d'une molécule de diamine et d'une molécule de composé dicarboxylé : produits macrocycliques formés selon les proportions relatives de 1 et 2, la nature de ces réactifs (longueur de la chaîne) et le type de cation utilisé (86).

des composants et du cation métallique qui sert de support (86). La première étape conduit dans tous les cas au produit 3 résultant de la réaction, en présence de cation métallique, d'une molécule de diamine avec une molécule de composé dicarboxylé.

A partir de 3 :

- la condensation intramoléculaire conduit au produit 4 (1 + 1).
- Si la diamine a une chaîne trop courte pour joindre les deux extrémités du composé dicarboxylé, ou si elle est trop rigide pour s'adapter par pliure, on obtient le cycle 5 (2 + 2).
- Si le cation est gros par rapport à la taille de la cavité (1 + 1), il se forme encore le composé (2 + 2).

Le type de coordination peut également jouer un rôle dans l'orientation. Un groupe NH_2 fortement coordonné latéralement dans l'intermédiaire 3 favorise la condensation (2 + 2), notamment lorsque des hétéroatomes X sont présents dans la chaîne de la diamine (Fig. 3.49).

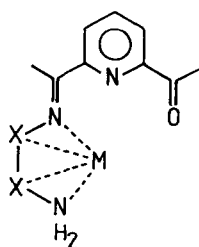


Figure 3.49 Condensation [2+2] par coordination latérale du groupe NH_2 dans l'intermédiaire 3 de la figure 3.48; X = hétéroatomes (O, N, S).

La coordination « axiale » du cation dans l'intermédiaire 3 (Fig. 3.50) peut, au contraire, favoriser le produit (1 + 1). En outre, la coordination du cation peut activer le groupe carbonyle.

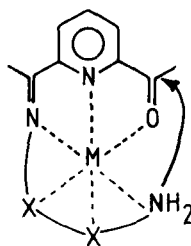


Figure 3.50 Condensation [1+1] par coordination axiale du cation dans l'intermédiaire 3 de la figure 3.48.

Précisons que l'effet du cation peut s'exercer sur les divers intermédiaires mentionnés dans la figure 3.48.

Effet de la taille relative du cation et de la cavité. En l'absence de cation métallique, la réaction d'une diacétyl-2,6 pyridine avec la dioxo-3,6 octane-diamine-1,8 donne uniquement des oligomères.

En présence de divers cations (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , etc.) la condensation est du type (1 + 1) et la formation du macrocycle a lieu avec un bon rendement (Fig. 3.51). La cavité du cycle à 15 atomes est assez grande pour loger ces différents cations de petite taille (87).

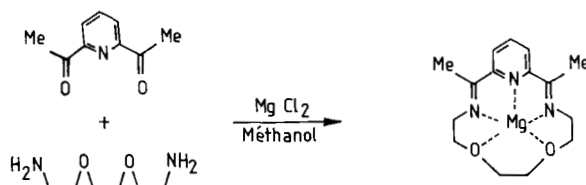


Figure 3.51 Condensation [1 + 1] en présence de Mg^{2+} (proportion des réactifs 1 : 1 : 1) (87).

En présence de Ba^{2+} , Pb^{2+} , Ag^+ , la condensation est du type (2 + 2) et conduit au cycle à 30 atomes (composé 4, Fig. 3.52).

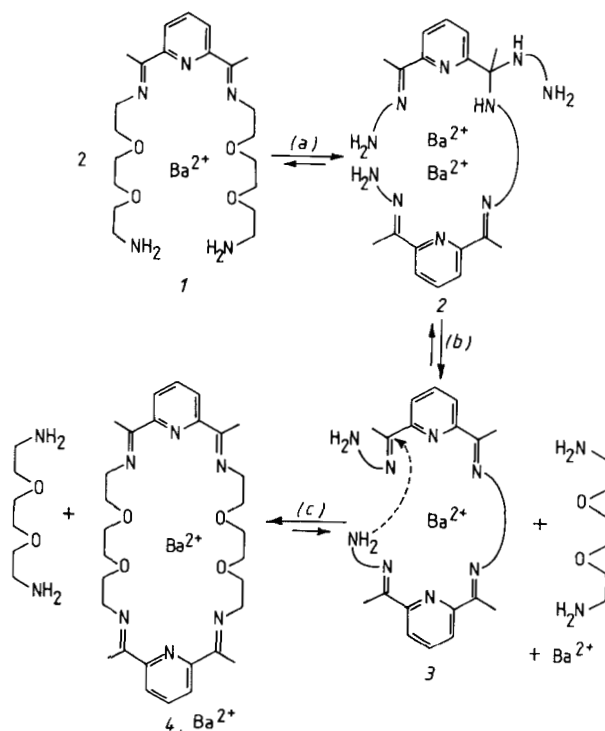


Figure 3.52 Condensation [2 + 2] en présence de Ba^{2+} (86a).

La réaction de cyclisation a été particulièrement étudiée dans le cas de la condensation en présence de Ba^{2+} (86a). On a pu montrer ainsi que la formation du macrocycle passe par un intermédiaire ouvert (2 + 1), *1*, qui peut être isolé et ultérieurement cyclisé par addition de diacétylpyridine.

Par ailleurs ce composé intermédiaire *1* peut conduire au macrocycle en l'absence de tout autre réactif (diaminé ou dicarbonylé); ainsi *1* dissous dans le méthanol donne *4*. Le mécanisme est indiqué dans la figure 3.52 :

- réaction bimoléculaire par attaque nucléophile d'une fonction amine d'un des composés *1* sur la liaison $\text{C} = \text{N}$ d'un autre complexe *1*;
- régénération de la fonction imine par élimination d'une molécule de diamine;
- attaque nucléophile intramoléculaire de la fonction amine non coordonnée, sur le carbone de la liaison $\text{C} = \text{N}$, avec élimination d'une seconde molécule de diamine et obtention de *4*.

Les réactions de transamination jouent donc un rôle essentiel dans le schéma proposé. Les proportions relatives des différents réactifs déterminent la nature des espèces isolées. La réversibilité de la transamination a été vérifiée; si le complexe $[4, \text{Ba}^{2+}]$ est traité par deux équivalents de dioxo-3,6 octanediamine-1,8 le composé ouvert *1* se reforme.

Cette transamination aisée offre de larges possibilités synthétiques (Fig. 3.53) — le complexe dinucléaire du plomb du ligand *4*, traité par un excès d'éthylènediamine conduit au macrocycle *5* à 18 atomes; — *4* traité par la dioxo-3,6 octanediamine-1,8 en présence de Mg^{2+} donne le macrocycle *6* (86a).

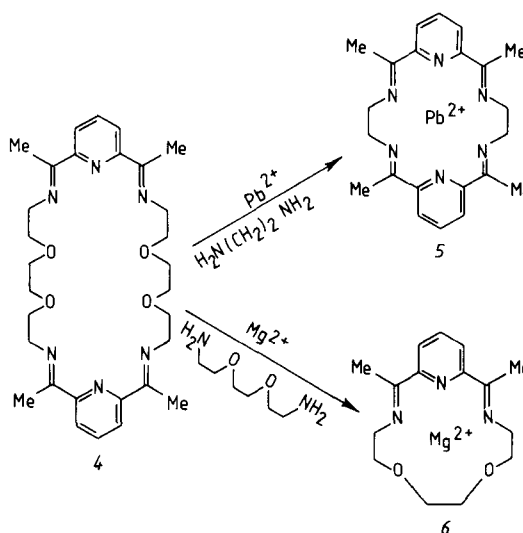


Figure 3.53 Formation des macrocycles à 18 et 15 atomes à partir de *4*, par des réactions de transamination en présence de cations métalliques (86a).

Signalons qu'avec Cu^{2+} le ligand **4** forme un complexe dinucléaire dont les 2 cations peuvent lier de petits substrats tels que OH^- , N_3^- , imidazolate (86b, 88). Un complexe hétérodinucléaire Cu^{2+} , Ni^{2+} a été également préparé avec ce ligand (89).

Effet de la nature des sites sur le type de condensation. La nature des sites de coordination est un autre facteur qui détermine le type de macrocycle obtenu ($1 + 1$ ou $2 + 2$). Ceci a été mis en évidence en étudiant la condensation de la diacétyl-2,6 pyridine avec diverses amines (90).

La réaction avec la dioxo-3,6 octanediamine-1,8 en présence de $\text{Pb}(\text{SCN})_2$ conduit au macrocycle ($2 + 2$) sous la forme de complexe dinucléaire $[\text{Pb}_2(2,2,2-\text{N}_6\text{O}_4)(\text{SCN})_4]$ avec un rendement supérieur à 80 % (Fig. 3.54a). En revanche, la condensation effectuée avec la diaza-3,6 octanediamine-1,8 ou la diaza-4,7 décannediamine-1,10, donne les complexes ($1 + 1$) mononucléaires; respectivement $[\text{Pb}(2,2,2-\text{N}_5)(\text{NCS})_2]$ et $[\text{Pb}(3,2,3-\text{N}_5)(\text{NCS})_2]$ (Fig. 3.54b).

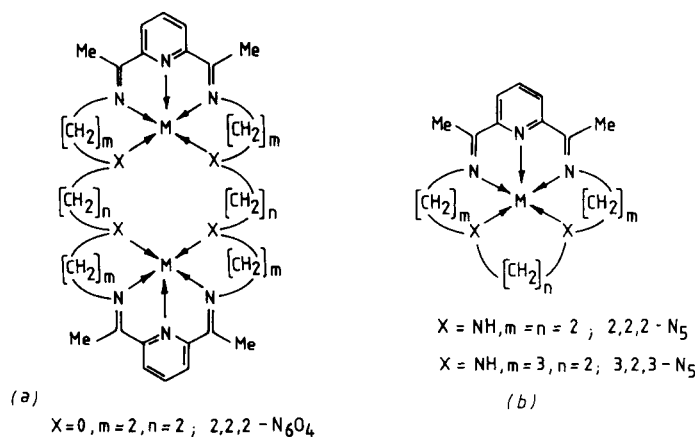


Figure 3.54 Complexe dinucléaire d'un macrocycle $[2+2]$ formé à partir de la diacétyl-2,6 pyridine et de la dioxo-3,6 octanediamine-1,8 en présence de $\text{Pb}(\text{SCN})_2$ (a); Complexes mononucléaires de macrocycles $[1+1]$ formés à partir de la diacétyl-2,6 pyridine et des diaza-3,6 octanediamine-1,8 et diaza-4,7 décannediamine-1,10 (b) (90).

Les dimensions relatives du cation et de la cavité ne suffisent pas à expliquer les différences observées entre la diamine oxygénée et les diamines azotées sur la chaîne. L'analyse structurale du complexe dinucléaire montre que les ions métalliques sont plus proches des atomes d'azote que des atomes d'oxygène (90). Cette constatation a permis de postuler un schéma expliquant le déroulement des deux réactions (Fig. 3.55).

La conformation du ligand dans l'intermédiaire I, formé en premier lieu, peut contrôler le déroulement de la réaction. Quand $\text{X} = \text{NH}$, la forte coordination dans l'intermédiaire favorise la fermeture plutôt que le double-

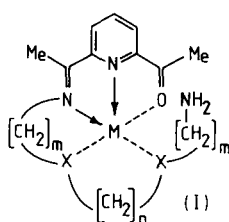


Figure 3.55 Intermédiaire postulé pour la formation des macrocycles de la figure 3.54; suivant la nature de X, la réaction sera de type $[2 + 2]$ ($X = O$) ou $[1 + 1]$ ($X = NH$); $M = Pb$ (90).

ment. Quand $X = O$, l'interaction avec le cation est plus faible, et est en compétition avec celle du solvant; il se forme alors une chaîne non repliée qui conduit à un doublement (90).

Contraction et extension de cycle sous contrôle du cation. La réaction dans le méthanol de la diacétyl-2,6 pyridine (1 équival.) avec la diéthylènetriamine (2 équival.) en présence d'un sel de cation alcalino-terreux (1 équival.) donne, à température ordinaire, les complexes $[ML_1] X_2, xH_2O$ ($X = ClO_4^-$ ou NO_3^- , $x = 0$ ou 1) (Fig. 3.56).

Quand cette réaction est conduite dans des proportions 1 : 1 : 1 de réactifs (avec les mêmes cations à l'exception de Mg^{2+}) et sous reflux, les complexes du macrocycle L_2 sont obtenus (91).

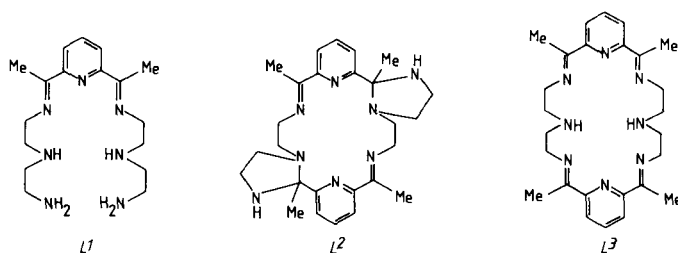


Figure 3.56 Réaction de la diacétyl-2,6 pyridine avec la diéthylènetriamine en présence d'un cation métallique : ligands formés selon les proportions relatives des réactifs, les conditions opératoires et la nature du cation (91).

Le résultat surprenant est la formation d'un cycle à 18 atomes (L_2) au lieu du cycle à 24 atomes (L_3) attendu (Fig. 3.56). La structure de ce ligand L_2 a été confirmée par la diffraction aux rayons X de son complexe avec l'ion baryum.

Différentes expériences ont permis à la fois d'expliquer la formation du macrocycle L_2 et de déterminer certaines de ses propriétés. Le chauffage dans le méthanol sous reflux des complexes de L_1 (à l'exception de celui de Mg^{2+})

conduit aux complexes macrocycliques de L_2 , et ceci en l'absence de tout autre réactif. Le mécanisme de formation est du même type que celui décrit dans la figure 3.52, auquel s'ajoutent des étapes de formation des cycles imidazoline. Les complexes de L_1 sont donc des intermédiaires de la formation de L_2 .

Une autre série d'expériences a permis de démontrer que la formation des macrocycles à 18 atomes est strictement contrôlée par la nature des cations. En effet le traitement du complexe $SrL_2 (ClO_4)_2$ par $Ag ClO_4$ conduit au complexe dinucléaire $Ag_2 L_3 (ClO_4)_2$ du macrocycle à 24 atomes. Ce complexe, traité par $BaBr_2$ redonne le macrocycle $Ba L_2 (ClO_4)_2$. La réversibilité $L_2 \rightleftharpoons L_3$ est donc possible et elle est dépendante de la nature du cation.

Le cycle L_2 peut être considéré comme résultant de l'addition nucléophile des deux fonctions amine secondaire de L_3 sur les carbones des deux liaisons $C = N$ situées de part et d'autre du macrocycle. Les deux cycles imidazoline ainsi formés sont rejetés à l'extérieur du grand cycle qui passe de 24 à 18 atomes. Les mécanismes d'extension et contraction de cycle sont donnés dans la figure 3.57.

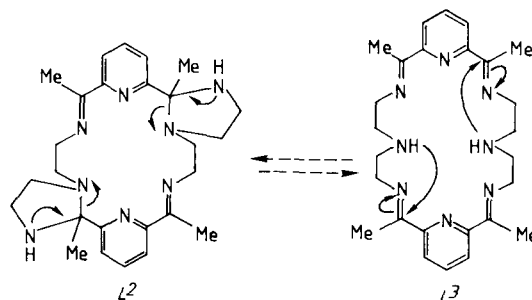


Figure 3.57 Mécanismes d'extension et de contraction des cycles L_2 et L_3 (91).

Notons que le ligand de départ L_1 est un bon complexant (heptadentate) de nombreux cations de transition (92).

c) Synthèse de ligands par *exo-* ou *endo-*supports

Les composés **3a** et **3c** de la figure 3.58 ont été obtenus à partir des mêmes produits de départ mais par deux méthodes totalement différentes. Dans le premier cas la réaction est conduite en présence de cations métalliques : Ni^{2+} , Cu^{2+} ou Co^{2+} (*exo*-support) (93a). Dans la deuxième méthode, le support fait partie intégrante d'un des partenaires de la réaction de cyclisation (*endo*-support) (93b). La condensation de l'*o,o'*-diformyloxalanilide avec l'ortho-phénylènediamine (et ses dérivés) conduit, dans des conditions normales de concentration (0,25 M par litre), aux macrocycles **3** (Fig. 3.58). Les rendements sont comparables à ceux obtenus avec les cations métalliques comme supports (93a).

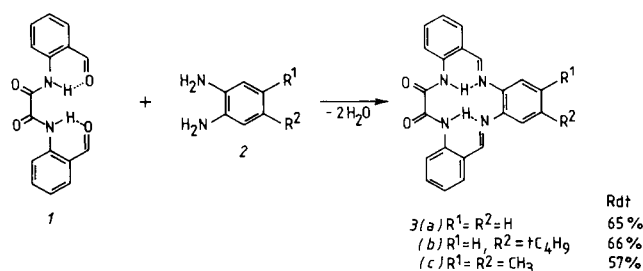


Figure 3.58 Macrocyclisation facilitée par maintien, à l'aide de liaisons hydrogène, d'une conformation favorable de **1** (93b).

On voit clairement sur la figure que la conformation de **1** apte à se cycliser est maintenue par deux liaisons hydrogène, ce qui explique que des conditions de haute dilution ne soient pas nécessaires.

d) Synthèse de ligands contenant une superstructure

Nous verrons en détail, dans la deuxième partie, que les macrocycles porteurs de sites d'interaction (O, N, S etc.) sont des complexants de choix pour les cations métalliques. Cet important aspect explique le grand nombre

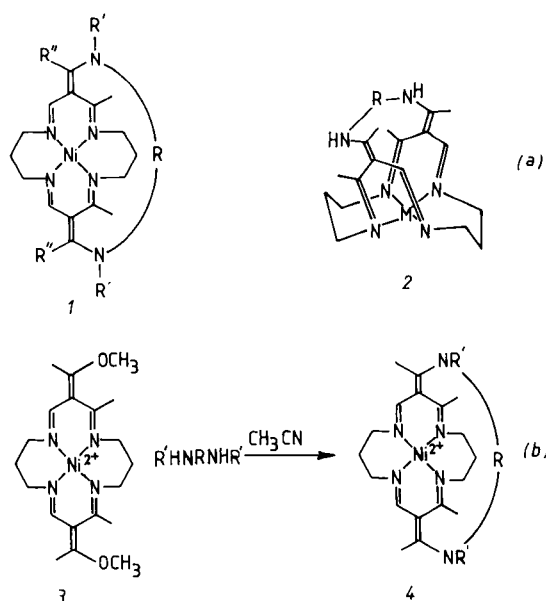


Figure 3.59 Ligand ayant une superstructure (a) et synthèse de ce type de composé (b). Les substituants éther vinylique dans **3** sont obtenus par méthylation du précurseur dicarbonylé synthétisé selon la méthode de Jäger (voir un exemple figure 3.44). Pour **4** utilisé dans la figure 3.60 $R = (CH_2)_6$, $R' = CH_3$ (94, 95).

de laboratoires qui portent depuis vingt ans leurs efforts vers l'obtention de complexants de ce type. Plus récemment une sophistication nouvelle a été introduite par la réalisation d'édifices plus complexes (Fig. 3.59a) dans lesquels le métal complexé sert de point d'ancrage à des petites molécules (O_2 , CO, etc.) afin de les activer (94, 95).

Le pont R dans ces ligands bicycliques permet la formation d'une cavité dont il détermine la taille et la forme. Cette cavité est proche d'une des positions de coordination du métal; elle est bien visible dans la représentation 2. En outre, ce pont sert à protéger et à isoler de l'extérieur ce site de coordination du métal afin de le laisser disponible pour fixer un substrat; le nom de « dry cave » a été suggéré par Busch pour ce type de complexe (96).

Un complexe du nickel de ce type a été préparé à partir d'un autre complexe tétracoordiné (Fig. 3.59b).

Ce complexe du nickel (II) a servi de produit de départ pour la préparation d'un complexe du cobalt (II) (Fig. 3.60), plus intéressant du point de vue bioinorganique (95a).

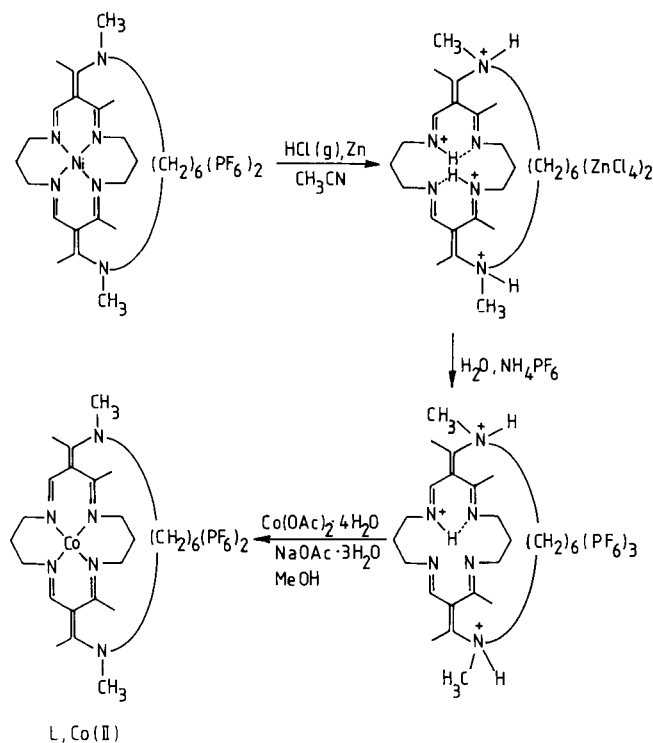


Figure 3.60 Transformation d'un complexe de Ni(II) en complexe de Co(II). La structure de ce dernier est donnée dans la figure 3.61 (95a).

Le ligand n'est pas altéré au cours de cette transformation. Le cobalt (II) est tétracoordiné (plan carré) et la cavité est bien formée (Fig. 3.61a).

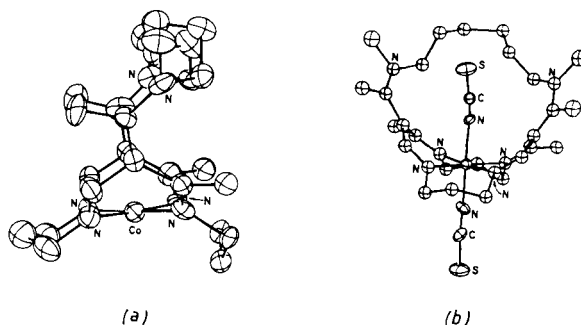


Figure 3.61 Structures du complexe L, Co(II) (a) et du complexe d'inclusion de -NCS : L, Co(III), (NCS)₂Cl (b). [D'après D.H. Busch et coll. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3283 (1980).]

Ce complexe permet l'entrée de petits ligands dans la cavité; ainsi il peut être oxydé par divers réactifs, Ce^{4+} , NOPF_6 ou l'air, en présence de $\text{X}^- = \text{NCS}^-$, N_3^- et NCO^- , pour donner les complexes correspondants du cobalt (III), $\text{Co}(\text{L})\text{X}_2^+$ (Fig. 3.61b). Différents complexes analogues du Co (II) peuvent lier des molécules d'oxygène d'une façon comparable à celle de ligands biologiques (95b).

e) Utilisation d'un cation métallique comme support pour la synthèse des caténanes

Les méthodes de synthèse des caténanes sont limitées et ont l'inconvénient de mettre en œuvre un grand nombre d'étapes qui conduisent à des rendements faibles (97).

L'effet de support d'un métal de transition a été récemment appliqué à la synthèse de ces composés par J.-P. Sauvage et coll. (98). Ils avaient observé antérieurement la formation d'un complexe pseudo-tétraédrique très stable entre le cuivre (I) et la diphenyl-1,10 phénanthroline $[\text{Cu}(\text{dpp})_2]^+$ (Fig. 3.62). Dans ce complexe, les deux ligands sont encastrés l'un dans l'autre (98, 99).

Cette propriété a permis de construire les métallo-caténands (ou caténates) (98) selon le schéma synthétique donné dans la figure 3.63. L'étape clef de cette méthode est la formation du pré-caténate 3 à partir de 1 et 2 en présence de Cu (I). On voit que la structure encastrée de 3 place les deux fonctions phénol dans des positions relatives favorables pour que l'attaque ultérieure par le composé diodé 4 conduise au cupro-caténate 5.

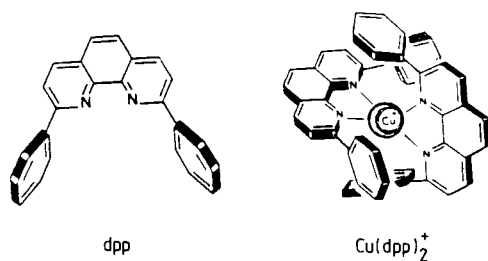


Figure 3.62 Encastrement de deux ligands (dpp) autour du cation Cu(I) (98, 99).

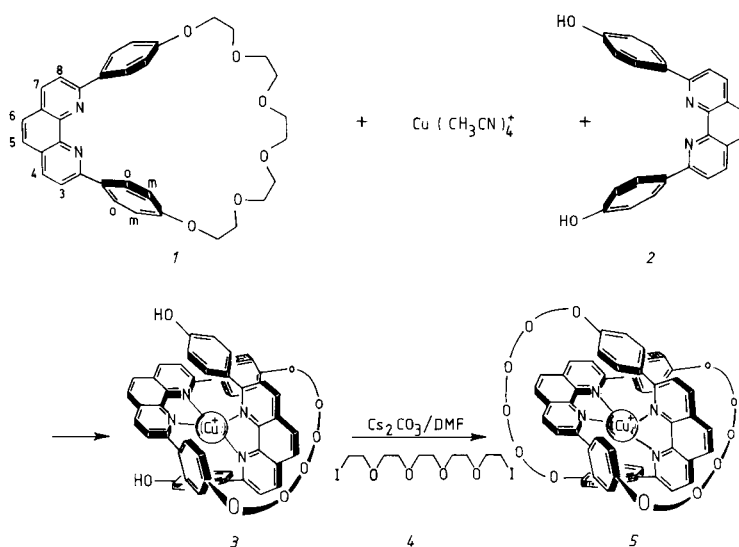


Figure 3.63 Schéma de synthèse d'un métallico-caténane (98).

Bien que le caténate et le caténane diffèrent uniquement par la présence d'un atome de cuivre et que la connectivité de liaison du squelette organique soit la même pour ces deux composés, leurs formes moléculaires, déterminées aux rayons X, sont totalement différentes (100) (Fig. 3.64).

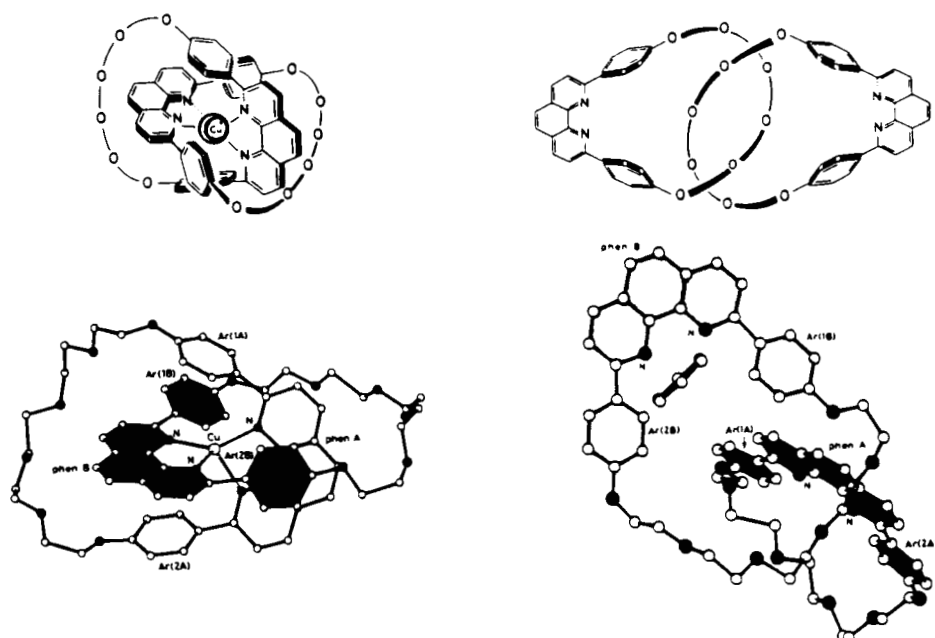


Figure 3.64 Structures aux rayons X du caténate de Cu (I) et du caténane. [D'après C. Pascard et J.P. Sauvage et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 244, 1985 (100)].

3.3.5 Réactif support. Métathèse de cyclooléfines

La métathèse des oléfines, induite par des catalyseurs homogènes ou hétérogènes, implique une réorganisation des liaisons aboutissant à une redistribution des 2 moitiés alkylidène (Fig. 3.65).

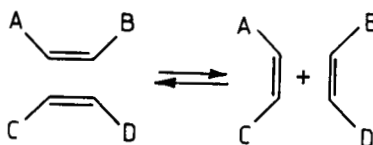


Figure 3.65 Réaction de métathèse des oléfines.

La métathèse des cyclooléfines, dans les conditions de haute dilution, produit des macrocycles de divers types (101). Ainsi la réaction de métathèse *intermoléculaire* (Fig. 3.66) conduit à un macrocycle « double ».

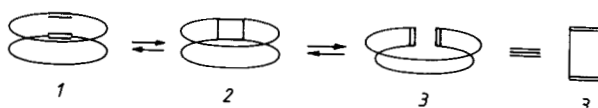


Figure 3.66 Métathèse intermoléculaire de cyclooléfines (101, 102).

Ce diène macrocyclique **3**, une fois formé, peut subir des réactions de métathèse *intramoléculaire* (101, 102). Du fait de la grande taille du macrocycle, des torsions peuvent se produire avant la réaction de métathèse (Fig. 3.67).

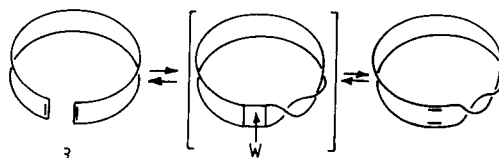


Figure 3.67 Réaction de métathèse intramoléculaire d'un diène macrocyclique ayant subi une torsion de 180° (101, 102).

Suivant le degré de torsion (180° , 360° , 540°) subi par la molécule **3** (Fig. 3.68) les composés obtenus après métathèse sont respectivement : la bande de Möbius **4**, le caténane **5**, le nectinodane **6**.

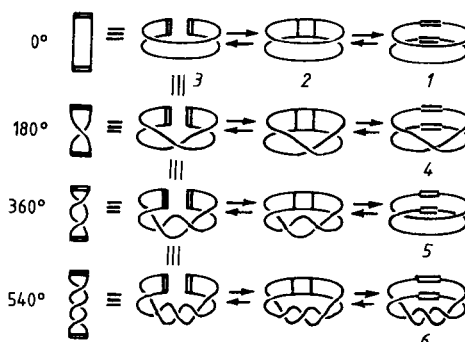


Figure 3.68 Types de composés obtenus suivant le degré de torsion du cycle **3** soumis à la métathèse : bande de Möbius (**4**), caténane (**5**), nectinodane (**6**).

La réaction de métathèse a été réalisée à partir de cyclododécène, dans le n-pentane, en présence d'un catalyseur $\text{WCl}_6\text{-EtAlCl}_2\text{-EtOH}$ (102). La présence d'oligomères à 24, 36, 48, 60, 72 et jusqu'à 168 atomes de carbone a été mise en évidence.

L'étude de la fraction des oligomères les plus lourds, en spectrométrie de masse jusqu'à 370° , a permis de conclure à la formation de caténanes $\text{C}_{72} + \text{C}_{72}$, $\text{C}_{72} + \text{C}_{84}$ et $\text{C}_{84} + \text{C}_{84}$.

3.4 AUTO-ASSEMBLAGE D'UNITÉS RIGIDES

Cet auto-assemblage peut avoir lieu grâce à la combinaison de plusieurs facteurs : rigidité des éléments, stéréochimie de la réaction et repliement des conformations.

3.4.1 Synthèse de porphyrines

Des composés de ce type avaient été obtenus pour la première fois par H. Fischer (103).

La synthèse des porphyrines a fait l'objet de très nombreux travaux, et nous ne donnerons ici qu'un aperçu très sommaire sur cette question, de nombreux ouvrages et revues ayant été consacrés à cette classe de composés.

a) Condensation tétrapyrrolique

Treibs et Häberle ont examiné les voies d'accès au cycle porphyrine à partir de pyrroles (104).

La réaction du pyrrole avec l'acide formique (Fig. 3.69) ne donne des résultats satisfaisants qu'avec les β , β' -dialkylpyrroles ou les carboxy-alkyl-pyrroles (voie I).

La synthèse de la porphine à partir de pyrrole non substitué est réalisée par action de l'aldéhyde, suivie d'oxydation (voie II).

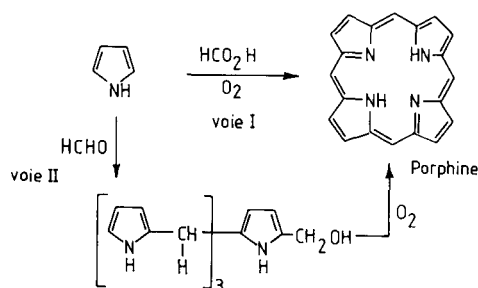


Figure 3.69 Obtention de la porphine par deux types de condensation tétrapyrrolique (104).

Tableau 3.2 Rendement en porphyrine obtenue à partir de pyrroles et d'aldéhydes

Pyrrole	Aldéhyde	Rdt en porphyrine %
Pyrrole	Formaldéhyde	< 1
«	n-Butyraldéhyde	5,5
«	n-Laurylaldéhyde	3
«	Benzaldéhyde	23,5
«	p-Chlorobenzaldéhyde	19,5
«	p-Méthoxybenzaldéhyde	22,5
«	p-Nitrobenzaldéhyde	7
Diméthyl-3, 4 pyrrole	Benzaldéhyde	3
Diméthyl-3, 4 pyrrole	Formaldéhyde	77,5
Diphényl-3, 4 pyrrole	Formaldéhyde	20

(D'après A. Treibs et coll., *Ann. Chem.* **718**, 183, 1968.)

Ces deux voies sont représentées schématiquement (sans les substituants) dans la figure 3.70. On admet que la formation de la porphine a lieu par des étapes successives.

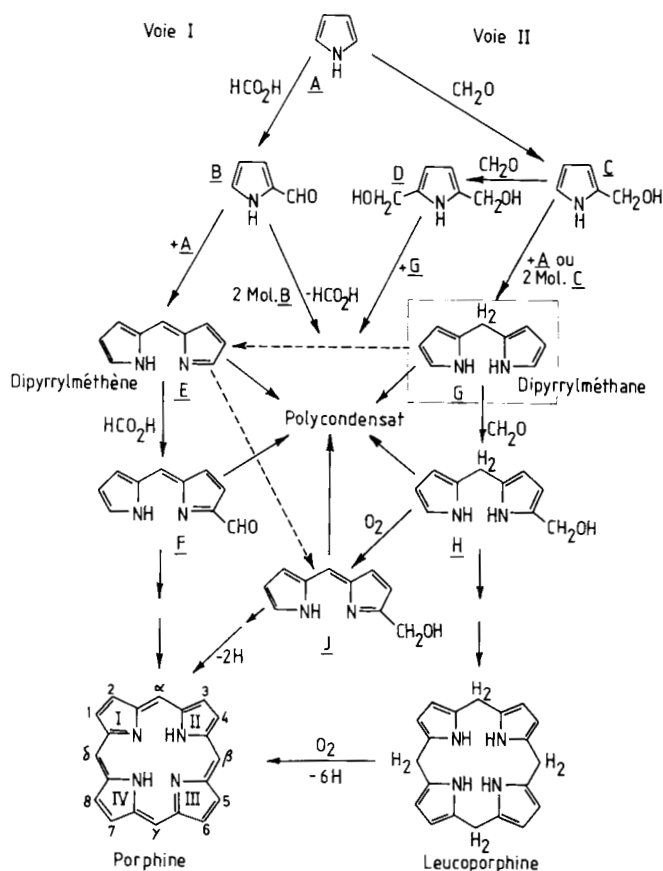


Figure 3.70 Représentation schématique des étapes de formation de la porphine (104).

Les rendements en porphyrine varient beaucoup (Tableau 3.2) suivant la nature de l'aldéhyde et les substituants du pyrrole (104, 105).

b) Formation de porphyrine à partir d'alcool pyrrolique

Une étude cinétique de la réaction d'autocondensation (Fig. 3.71) de l'hydroxyméthyl-2 pyrrole a été effectuée dans divers solvants et à des températures différentes, en présence ou non d'acide (106).

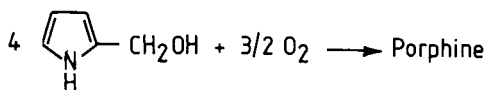


Figure 3.71 Formation de la porphine par auto-condensation de l'hydroxyméthyl-2 pyrrole (106).

Les rendements les plus élevés sont obtenus dans les xylènes et l'éthylbenzène, en l'absence de catalyseur et à des températures modérées.

c) Synthèse de porphyrines encombrées

Les octa-alkylporphyrines et, pour la première fois l'octa-isopropylporphyrine, ont été préparées (Fig. 3.72) par oxydation anodique d'éthers éthyléniques (a), suivie de la cyclisation du produit de couplage obtenu (b), débenzylation (c), et condensation avec le formaldéhyde (d) (107).

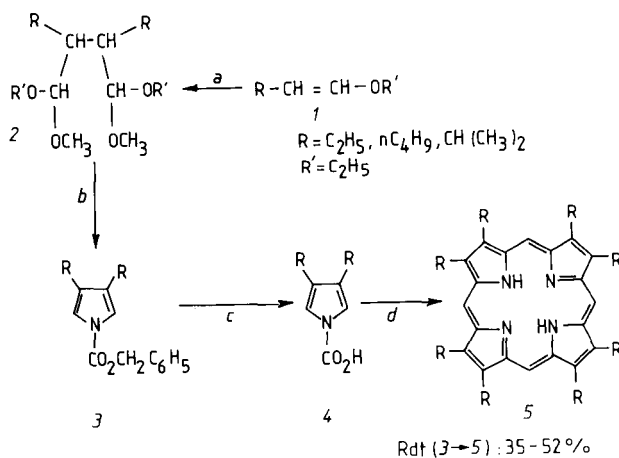


Figure 3.72 Synthèse d'octaalkylporphyrines à partir d'éthers éthyléniques. (a) oxydation anodique dans le mélange MeOH/NaClO₄/lutidine-2,6; (b) C₆H₅CH₂CO₂NH₂; (c) H₂/Pd; (d) HCHO/O₂/CH₃COOH/pyridine (107).

Les porphyrines octasubstituées (mais non substituées en méso) peuvent être obtenues également avec des rendements élevés, par condensation du formaldéhyde avec divers pyrroles disubstitués-3,4, en milieu acide (108) (Fig. 3.73) (Tableau 3.3).

Dans le cas où $\text{R} \neq \text{R}'$, quatre isomères sont possibles, et on obtient effectivement un mélange.

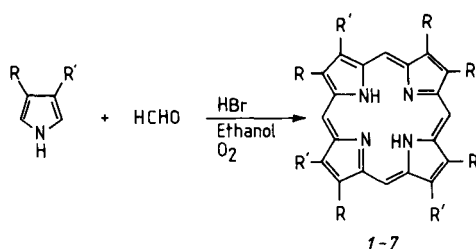


Figure 3.73 Synthèse de porphyrines octasubstituées, par condensation de formaldéhyde avec des pyrroles disubstitués-3,4; R et R' sont donnés dans le tableau 3.3 ainsi que la nature des produits 1 - 7. L'alternance régulière de R et R' dans la figure est fortuite et ne correspond pas à la structure du produit final; il se forme un mélange d'isomères (voir texte) (108).

Tableau 3.3 Rendement en porphyrine octasubstituée obtenue à partir de formaldéhyde et de divers R,R'-3,4 pyrroles

Pyrrole			Rdt %
1	R = C ₂ H ₅	R' = CH ₃ CO	96
2	R = CH ₃	R' = CH ₃ CO	64
3	R = CH ₃	R' = CO ₂ C ₂ H ₅	92
4	R = CH ₃	R' = CO ₂ C ₈ H ₁₇	52
5	R = Ph	R' = CO ₂ C ₂ H ₅	86
6	R = R' = CH ₃		76
7	R = R' = C ₂ H ₅		65

(D'après E. Legoff et coll., *Tetrahedron Letters* 1469, 1977.)

Ces mélanges peuvent être utilisés pour une transformation ultérieure; ainsi la réduction au diborane du mélange d'isomères (Fig. 3.74) donne l'octaéthylporphyrine avec un très bon rendement.

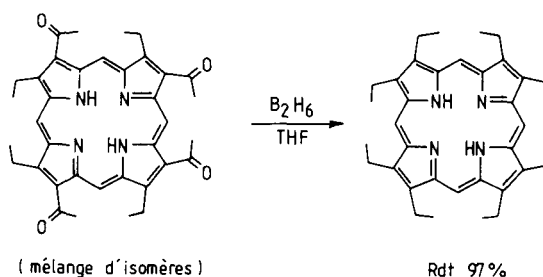


Figure 3.74 Formation d'octaéthylporphyrine par réduction d'un mélange d'isomères (108).

3.4.2 Thiaporphyrines

Des analogues de porphyrine incorporant des cycles thiophène ont été synthétisés. Ainsi la condensation d'un thiophène diformylé avec un diacide tripyrannique conduit au dérivé monothiophénique (109) (Fig. 3.75).

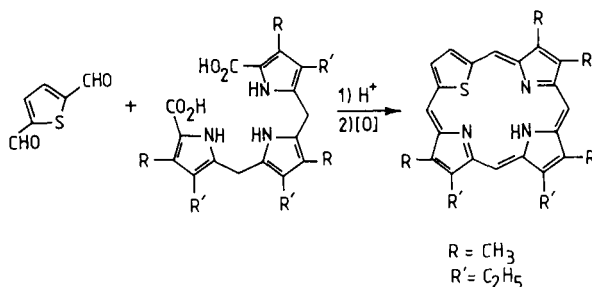


Figure 3.75 Synthèse de monothiaporphyrines (Rdt = 12 %) (109).

Une tétraphényl-dithiaporphyrine a été synthétisée (Fig. 3.76) par réaction du pyrrole avec le bis(phénylhydroxyméthyl)-2,5 thiophène, en milieu acide (110).

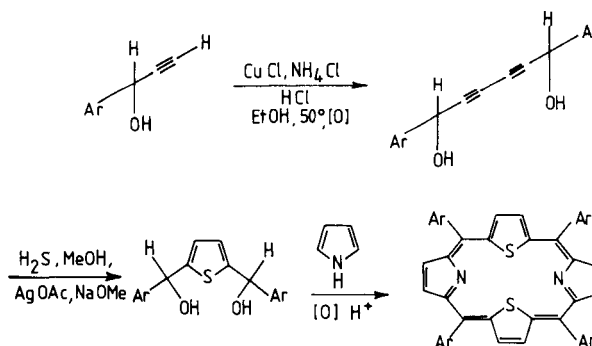


Figure 3.76 Synthèse d'une tétraphényl-dithiaporphyrine (Rdt = 10 %) (110).

De nouveaux systèmes macrocycliques aromatiques voisins des porphyrines et des corroles ont été obtenus par des réactions d'extrusion de S ou SO_2 (111, 112).

La synthèse de dioxo-21,24 corroles, par condensation des acides dipyrrométhane-dicarboxyliques-5,5' avec le diformyl-5,5' bifuryle-2,2' donne le produit cherché avec un faible rendement (7 %) (112) (Fig. 3.77). Par contre le rendement atteint 27 à 30 %, si l'on part de sulfure de bis(formyl-5 furyle-2). Le schéma proposé (Fig. 3.77) met en jeu l'extrusion du soufre à partir d'un macrocycle intermédiaire *I*, non isolable (112).

Le soufre est le groupe qui facilite la cyclisation et sert de support temporaire.

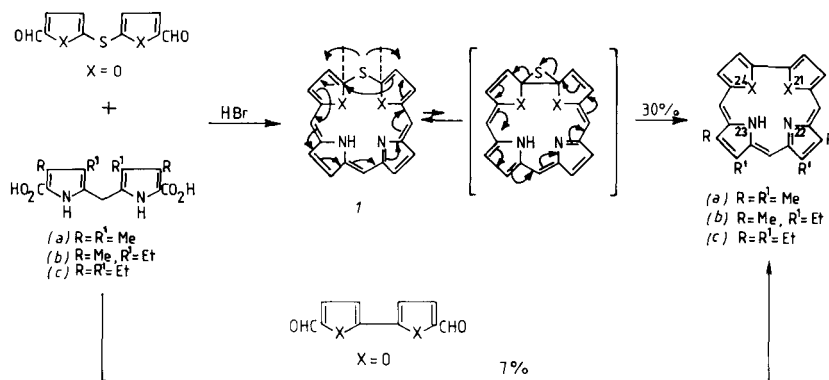


Figure 3.77 Synthèse de dioxo-21,24 corroles (112).

3.4.3 Composés tétrahétérocycliques voisins des porphyrines

Différents types d'hétérocycles ont été incorporés dans des édifices macrocycliques (113).

a) Sous-unités pyrrole

Le premier macrocycle possédant une sous-unité hétérocyclique (pyrrole) a été synthétisé par A. Baeyer en 1886, par condensation du pyrrole et de l'acétone, en présence d'un acide minéral (114) (Fig. 3.78); le rendement est de 90 %.

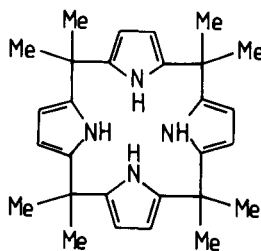


Figure 3.78 Macrocycle à sous-unités pyrrole (114).

D'autres aldéhydes ou cétones (cyclohexanone par exemple) ont été condensées avec le pyrrole (115).

Les composés tétrapyrroliques peuvent servir de base à l'édification de systèmes macropolycycliques si des chaînes latérales fonctionnalisées sont

introduites dans la molécule. Ce dernier résultat a été obtenu, dans l'exemple donné dans la figure 3.79, avec un rendement de 50 % (116a).

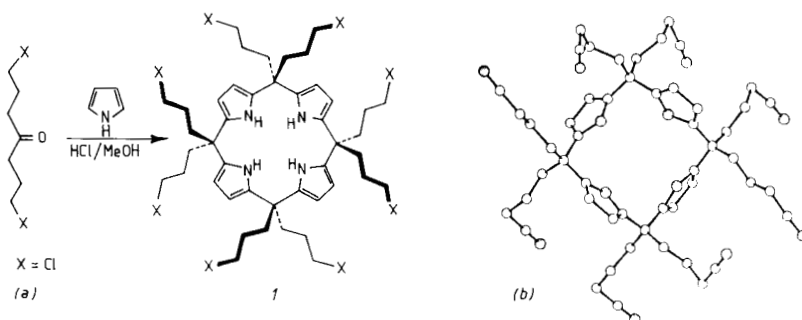


Figure 3.79 Formation de systèmes tétrapyrroliques substitués par des chaînes fonctionnalisées (a). Structure du dérivé octacyano (b) [C. Pascard et coll., structure non publiée].

Sur ce composé **1** de nombreuses substitutions remplaçant $\text{X} = \text{Cl}$ par d'autres groupes ont été réalisées (116b). Ainsi le dérivé octacyano, dont la structure aux rayons X est indiquée dans la figure 3.79b, a été obtenu (116c).

b) Sous-unités furanne

Les tétraoxaquatérènes constituent la classe de composés la plus nombreuse des macrocycles renfermant les cycles furanne. Le composé à 16 chaînons a été synthétisé par condensation du furanne et d'une dialkylacétone, catalysée par un acide (Fig. 3.80). Les rendements sont en général faibles, par suite de la formation prédominante de polymères (117). Ils ont été améliorés depuis, grâce à l'utilisation d'ion métallique servant apparemment de support externe (voir ci-après). De nombreux intermédiaires peuvent être isolés et transformés, dans certains cas, en système macrocyclique, par traitement en milieu acide (113).

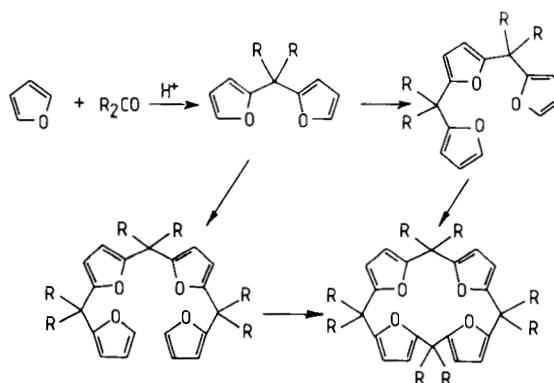


Figure 3.80 Synthèse de tétraoxaquatérènes et intermédiaires isolables (113, 117).

L'augmentation du rendement en produit cyclique par addition de cations tels que Li^+ , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} (118) ou de métaux de transition (Mn^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+}) (119) semble être essentiellement due à un effet de pH. Les arguments en faveur d'un effet de pH plutôt qu'un effet de support externe (bien que celui-ci ne puisse être totalement exclu dans certains cas) ont été développés par Rest et coll. (120). Ils se basent sur différentes constatations. Si l'effet de support externe jouait un rôle prépondérant, la grande variété de cations, différents tant du point de vue de la taille que de l'affinité pour les sites oxygénés, devrait entraîner :

- la formation de macrocycles ayant des tailles différentes (ce qui n'est pas observé);
- l'absence d'effet de certains cations tels que Mn^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , ceux-ci ayant peu d'attraction pour les sites oxygénés (selon le principe HSAB); or ces cations donnent d'excellents résultats.

De plus, en l'absence de cations métalliques, l'augmentation de la concentration en acide chlorhydrique entraîne une nette augmentation de rendement. Finalement, il a été démontré que l'addition de sels neutres (LiCl , NaCl , NaBr , etc.) à des solutions d'acides forts entraîne une augmentation de l'acidité de la solution. Par conséquent, l'effet de support attribué à un cation est compliqué voire annihilé par un effet de pH (120); il convient donc dans ce cas d'être prudent en ce qui concerne l'interprétation de l'influence d'un cation.

c) Sous-unités thiophène

Un grand nombre de macrocycles de cette classe ont été préparés.

La formation des tétrathiaquatérènes exige, pour la réaction de l'hétérocycle avec l'acétone (Fig. 3.81), des conditions réactionnelles plus énergiques (acide sulfurique à 72 %) que dans le cas des équivalents pyrroliques et furaniques; les rendements sont faibles (121).

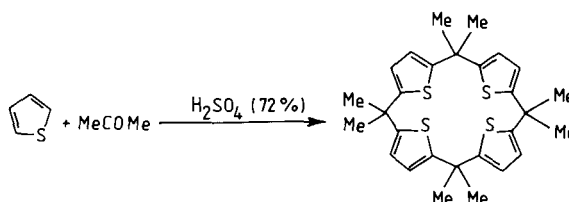


Figure 3.81 Synthèse d'un tétrathiaquatérène (121).

D'autres composés de la même série ont été obtenus (Fig. 3.82) en condensant le bis(lithio-5' thiényl-2')-2,2 propane avec le bis(formyl- ou acétyl-5' thiényl-2')-2,2 propane (122). Les rendements restent cependant très faibles (~ 5 %).

La synthèse d'un macrocycle thiophénique à pont silicium (Fig. 3.83) a été réalisée par condensation du bis(lithio-5' thiényl-2')-2,2 sila-2 propane avec le dichlorodiméthylsilane dans le tétrahydrofurane, à 0 °C (123).

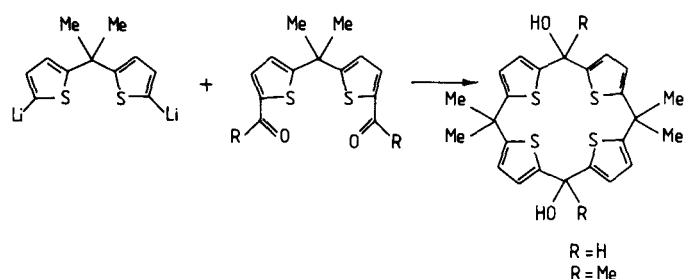


Figure 3.82 Synthèse de tétrathiaquatérènes par condensation d'un dérivé dilithié avec un composé diacylé (122).

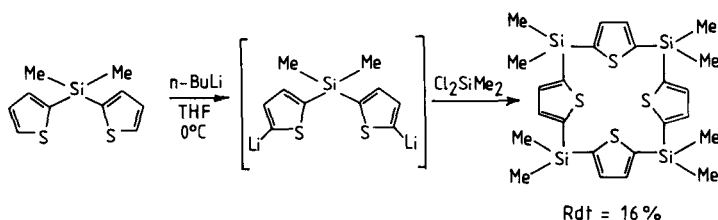


Figure 3.83 Synthèse d'un macrocycle silathiophénique (123).

d) Combinaison de sous-unités différentes

Il existe un grand nombre de macrocycles renfermant au moins deux sous-unités hétérocycliques différentes, telles que pyrrole et furanne.

La synthèse des tétraoxaquatérènes conduit, comme nous l'avons vu, à de nombreux intermédiaires qui peuvent être isolés et caractérisés; traités par le pyrrole et l'acétone dans des conditions acides, ils conduisent à une série de « composés croisés » (124).

3.4.4 Macrocycles phénol-aldéhyde

La condensation d'un phénol et d'un aldéhyde en milieu acide conduit généralement à un mélange complexe de produits de poids moléculaire élevé. Cependant, il est connu depuis fort longtemps que la réaction de certains phénols, comme le résorcinol, avec des aldéhydes tels que le benzaldéhyde ou le salicylaldéhyde, donnent des composés cristallins dont la structure n'a pu être établie que récemment.

a) Condensation du résorcinol avec le benzaldéhyde

Cette réaction de formation du macrocycle *1* en milieu acide a été étudiée par Högberg qui a mis en évidence l'obtention de deux octaphénols tétramères stéréoisomères (125) (Fig. 3.84).

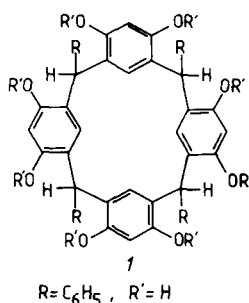


Figure 3.84 Macrocycle obtenu par condensation du résorcinol avec le benzaldéhyde (125).

Le produit cinétique (*1a*) qui est l'isomère prédominant en début de réaction se transforme en produit thermodynamique (*1b*), qui est obtenu avec un rendement supérieur à 80 % si on prolonge le temps de réaction (voir les courbes des rendements dans la figure 3.85).

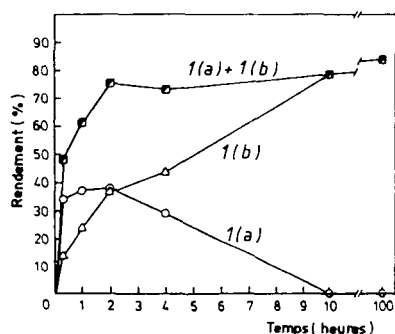


Figure 3.85 Rendements en oligomères macrocycliques *1(a)* et *1(b)* en fonction du temps. [D'après A.G.S. Högborg, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6046, 1980 (125)].

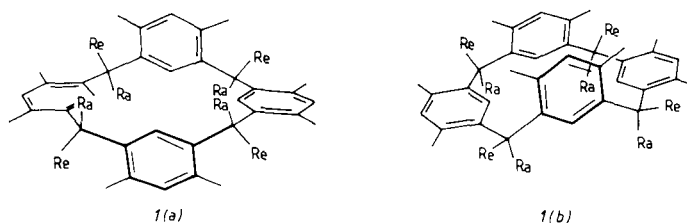


Figure 3.86 Stéréoisomères macrocycliques : (*a*) produit cinétique, (*b*) produit thermodynamique. Ra = Ar, Re = H; par souci de clarté, les substituants OR' sont symbolisés par un trait (125).

Une étude RMN sur des dérivés octabutyriques ($R' = \text{COC}_3\text{H}_7$, figure 3.84) a permis d'attribuer la stéréochimie des deux isomères. L'isomère *1a* possède une conformation chaise alors que l'isomère *1b* a la conformation bateau (Fig. 3.86).

Dans l'isomère *1a*, de type chaise, les groupes phényle Ar sont axiaux, par paire, de chaque côté du plan du macrocycle (symétrie C_{2h}). Dans l'isomère *1b* de type bateau, les 4 groupes phényle Ar sont axiaux, du même côté du plan du macrocycle (symétrie C_{2v}).

La stéréosélectivité de la réaction a été attribuée à la combinaison de trois facteurs : les interactions stériques intramoléculaires dans les unités triphénylméthane, la réversibilité de la cyclooligomérisation, les différences de solubilité entre les deux composés macrocycliques (*1b* est le moins soluble).

b) Condensation du phénol avec le formaldéhyde

Cette réaction conduit à des oligomères cycliques connus depuis longtemps et obtenus par plusieurs procédés à partir de phénol et de formaldéhyde, en présence de base (126).

Une étude récente a été consacrée à des macrocycles, dérivés du tert.butyl-phénol, appelés « calixarènes » qui présentent diverses propriétés intéressantes (127). Quelques exemples sont donnés dans la figure 3.87. Ils possèdent des cavités d'une dimension adéquate pour permettre la formation de complexes avec certaines molécules organiques ou avec des cations; la présence de groupes fonctionnels permet de modifier la solubilité, le pouvoir complexant et l'architecture polycyclique. Ils constituent des modèles de cyclodextrines.

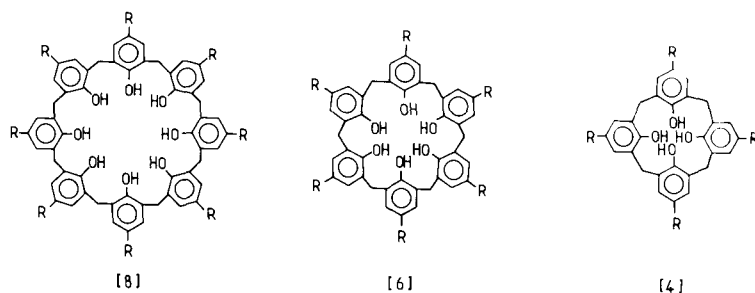


Figure 3.87 Exemples de calixarènes; R = tert.butyl. Le signe [] indique le nombre d'unités phénol par macrocycle (127).

La nature des produits macrocycliques obtenus dépend des conditions de la réaction. Le p.tert.butylcalix [8] arène, octamère cyclique, est isolé avec des rendements pouvant atteindre 64 %, à partir d'une réaction en une étape, en présence d'une trace de base. Le p.tert.butylcalix [6] arène devient le produit

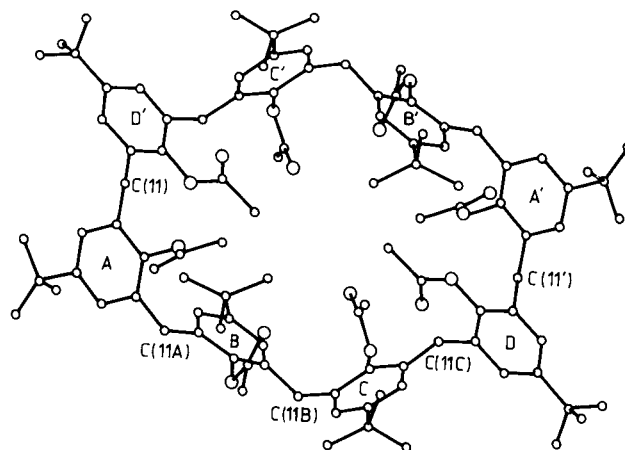


Figure 3.88 Structure aux rayons X du p.tert.butylcalix [8] arène. [D'après G.D. Andreetti et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 533, 1981 (128a)] (Noter que la structure est celle de l'octa-acétate).

majoritaire avec une quantité de base plus grande; le rendement est de 74 % avec l'hydroxyde de rubidium. Le tétramère cyclique est obtenu avec un rendement de 20 à 25 %, par un processus en 3 étapes.

Une étude aux rayons X a confirmé la structure de l'octamère (128a) (Fig. 3.88).

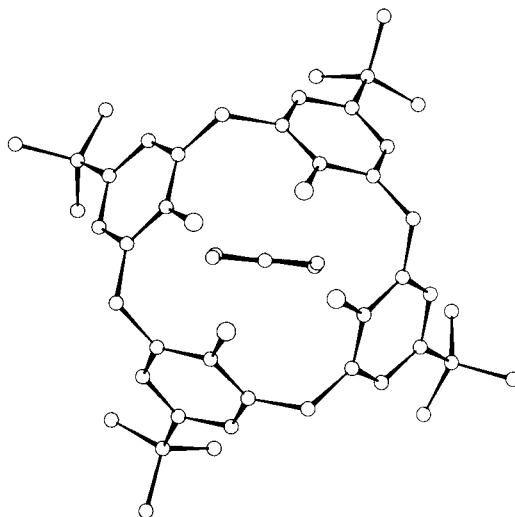


Figure 3.89 Structure aux rayons X du clathrate p-tert.butylcalix [4] arène : Toluène [D'après G.D. Andreetti et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1005, 1979 (128b)]. Nous remercions le Professeur Andreetti qui nous a procuré cette figure.

La recristallisation du calixarène tétramérique dans le toluène donne un complexe d'inclusion avec une molécule du solvant; sa structure a été déterminée aux rayons X (128b) (Fig. 3.89). Dans la fixation de l'espèce « invitée », les groupes tert-butyle jouent un rôle important.

Les calixarènes ont certaines analogies avec les cyclodextrines, comme la forme torique des molécules, et l'existence d'une cavité intramoléculaire. Des différences importantes existent cependant entre les deux classes de composés; les cyclodextrines sont bien solubles dans l'eau, leurs cavités sont lipophiles alors que les calixarènes sont insolubles dans l'eau et que la présence de fonctions phénol rend leurs cavités polaires. Du point de vue des propriétés complexantes, les cyclodextrines forment dans l'eau des complexes d'inclusion de bonne stabilité avec des substrats organiques (aromatiques essentiellement); en revanche, pour les calixarènes ces complexes ne sont pratiquement observés qu'à l'état solide.

c) Condensation du vératrol avec le formaldéhyde

Cette réaction a été décrite dès 1915, mais avec cependant une excusable erreur d'attribution de structure du produit obtenu (129a).

Cette condensation effectuée en milieu acide (Fig. 3.90) donne un mélange de trimère (produit majoritaire) et de tétramère. La condensation de l'alcool diméthoxy-3,4 benzylique donne les mêmes produits (129b, 130a).

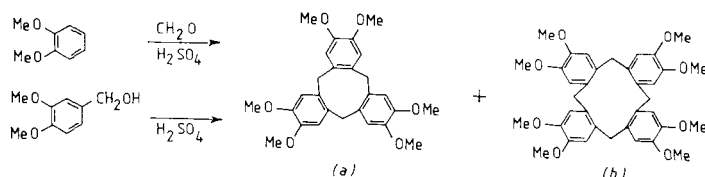


Figure 3.90 Trimère (a) et tétramère (b) obtenus par condensation du vératrol et du formaldéhyde, ou de l'alcool diméthoxy-3,4 benzylique (129b, 130a).

L'étude RMN, sur une large échelle de température, montre que le cyclotrivératrylène (Fig. 3.90a) a une structure rigide et que la molécule ne

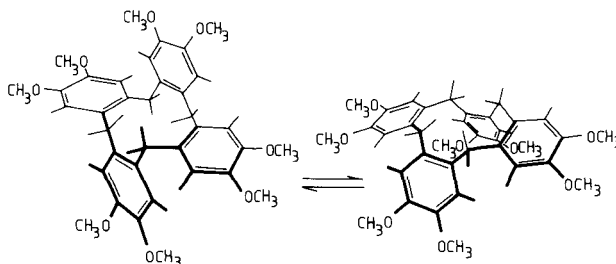


Figure 3.91 Mobilité conformationnelle du cyclotétravératrylène (130b).

subit ni inversion ni rotation. Cette rigidité a été confirmée par la résolution d'antipodes optiques de certains dérivés du cyclotrivéatrylène (130c).

Le tétramère par contre est plus flexible, avec une pseudo-rotation possible autour des groupes méthylène (130b) (Fig. 3.91).

d) Réplication d'un dérivé du cyclotrivéatrylène

Le cyclotrivéatrylène forme des solvates cristallins avec de nombreux solvants, aromatiques ou autres. En combinant cette propriété à la possibilité d'accès à des cyclotrivéatrylènes chiraux, Collet et coll. ont élaboré une nouvelle famille de composés aptes à complexer efficacement des molécules organiques (131a).

Une macrocage, le (D_3)-bis(cyclotrivéatrylène), 4, a été synthétisée (131b); la symétrie D_3 chirale provient de l'arrangement spatial de six résidus aromatiques achiraux équivalents (Fig. 3.92b).

L'auto-condensation, catalysée par un acide de l'alcool 1a conduit au trimère (C_3)($\pm$)-2a qui a été transformé en composé (C_3)($\pm$)-2e, par l'intermédiaire de 2b,c,d (Fig. 3.92a).

La réaction de (C_3)($\pm$)-2e avec l'iodure 1b dans l'hexaméthylphosphotriamide en présence de soude aqueuse a donné le dérivé (C_3)($\pm$)-3, de

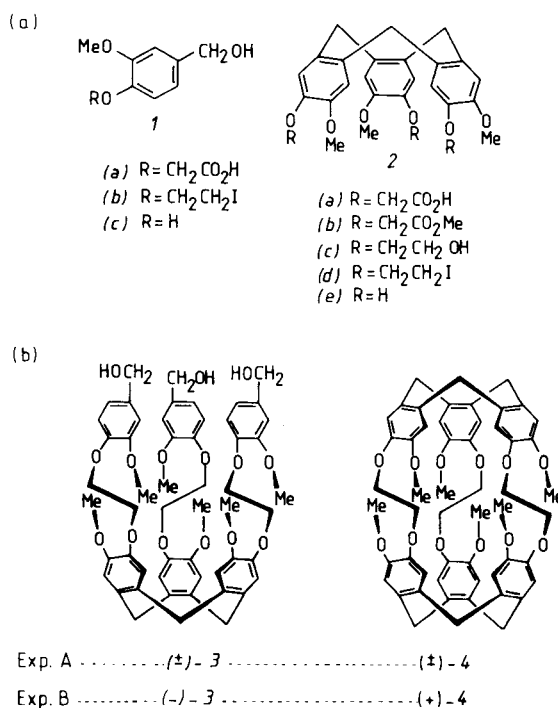


Figure 3.92 Formation du (D_3)-bis (cyclotrivéatrylène), 4 (131b).

conformation couronne, comme le cyclotrivrérylène. Traité par l'acide formique à 90 °C pendant 30 minutes, il est cyclisé en un seul produit racémique (D_3)($\pm$) - 4 (Fig. 3.92b, Exp. A). La stéréochimie de cette réaction a été établie en partant d'un précurseur *2e* optiquement actif (Exp. B) : la transformation du triphénol (+) - *2e* en (-) - 3 optiquement actif, puis en (D_3)(+) - 4 optiquement actif a démontré que la cyclisation intramoléculaire $3 \rightarrow 4$ est une réplique *stéréospécifique*, le nouveau cycle (D_3) ayant la même chiralité que le cycle (C_3) formé tout d'abord. La macrocage 4 forme un complexe très stable avec le chloroforme.

Le composé 4 est le premier représentant d'une nouvelle famille appelée les *cryptophanes*. D'autres molécules de cette classe, synthétisées plus récemment, complexent le chlorure et le bromure de méthylène, le chloroforme, le bromoforme (132).

e) Cavitants

Le nom de cavitant a été proposé par Cram pour des composés organiques synthétiques qui contiennent des *cavités imposées*, assez grandes pour loger des petites molécules ou des ions. Dans ces composés la cavité préexiste à la complexation d'un substrat, ce qui n'est pas le cas pour les éthers-couronnes ni dans une certaine mesure pour les cryptants. Dans ces deux classes, à l'état libre, la cavité est plus ou moins occupée par le ligand lui-même. La cavité ne se forme pleinement que lors de la complexation du substrat par une réorganisation conformationnelle.

Le composé de duplication du cyclotrivrérylène que nous venons de voir, la famille des sphérants que nous évoquerons plus loin, sont des modèles de cavitants car leurs cavités sont organisées en cours de synthèse et non lors de la complexation. Ne rentrent pas dans la classe des cavitants les calixarènes dont la mobilité conformationnelle est trop grande. Cependant certains d'entre eux servent de produits de départ pour de nouveaux types de cavitants synthétisés par Cram et coll. (133).

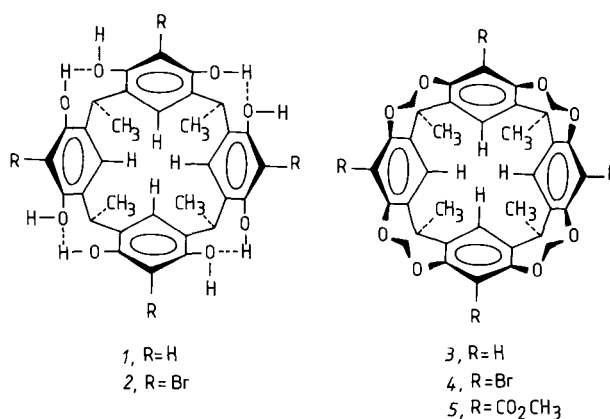


Figure 3.93 Formation des cavitants 3 - 5 à partir de 1 - 2 (133).

Ainsi (Fig. 3.93) en traitant le composé 1, décrit par Högberg (125), par BrCH_2Cl en milieu basique on obtient le cavitant 3. Le composé 4 est synthétisé de façon analogue à partir de 2, il peut être transformé facilement en 5.

Les modèles moléculaires et les spectres RMN montrent que les contraintes conformationnelles imposent aux cavitants 3-5 la forme d'un bol supporté par une base formée de 4 groupes méthyle (134).

Traité par 4 équivalents de dichloro-2,3 diaza-1,4 naphthalène et un excès de potasse dans le diméthylformamide, le composé 1 a conduit au cavitant en forme de vase 6 (Fig. 3.94), qui peut exister sous la forme « compacte » 6a ou « allongée » 6b. Ce nouveau cavitant 6 est uniquement sous forme 6a à 25 °C et au-dessus et exclusivement sous forme 6b à -100 °C et au-dessous (133, 134).

D'après le modèle moléculaire de 6a la cavité est assez grande pour contenir une molécule de paracyclophane [2,2] ou 12 molécules d'eau.

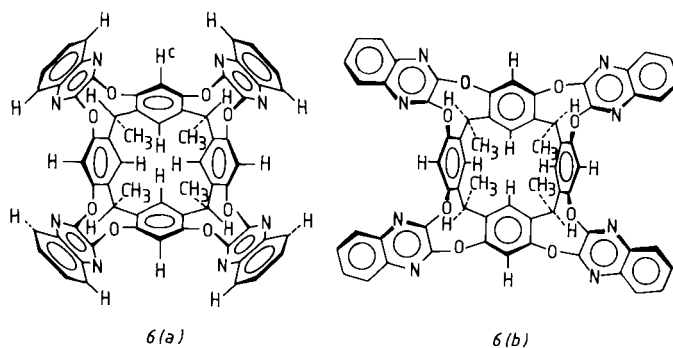


Figure 3.94 Structure compacte (a) ou allongée (b) d'un cavitant (133, 134).

Une autre série de cavitants a été synthétisée. Ce sont des oligomères macrocycliques (Fig. 3.95) composés de 4 ou 6 unités diéthylbenzofuranne (135).

Le composé 1 a la forme d'une selle haute et, d'après les modèles moléculaires, contient 2 cavités d'environ 12 Å de long, 4,3 Å de large et 3,4 Å de profondeur.

Les 4 atomes d'oxygène sont dans un même plan, et délimitent un trou qui peut contenir différentes espèces telles que CH_4 , NH_4^+ ou Cs^+ .

Le macrocycle 2 est un produit secondaire de la réaction, il contient une grande cavité d'environ 11 x 7 x 7 Å. Les six atomes d'oxygène sont dans un même plan. Des rotations synchronisées des groupes aryle autour des liaisons Ar-Ar sont possibles dans le modèle, mais provoquent une déformation de ces liaisons. Dans sa dimension maximale, la cavité peut contenir 7 cycles benzéniques, un dans le plan des atomes d'oxygène, 3 autres empilés d'un côté d'un plan perpendiculaire au premier, et les 3 derniers de la même manière de l'autre côté.

Contrairement aux autres cavitants, les macrocycles **1** et **2** sont plus solubles dans le benzène, le toluène ou les xylènes que dans CH_2Cl_2 ou CHCl_3 , ce qui s'explique par l'adéquation de la taille de leurs cavités à celle des cycles benzéniques. Cristallisé dans le benzène, le composé **2** donne un solvate cristallin mais qui perd trop rapidement le benzène pour être étudié aux rayons X.

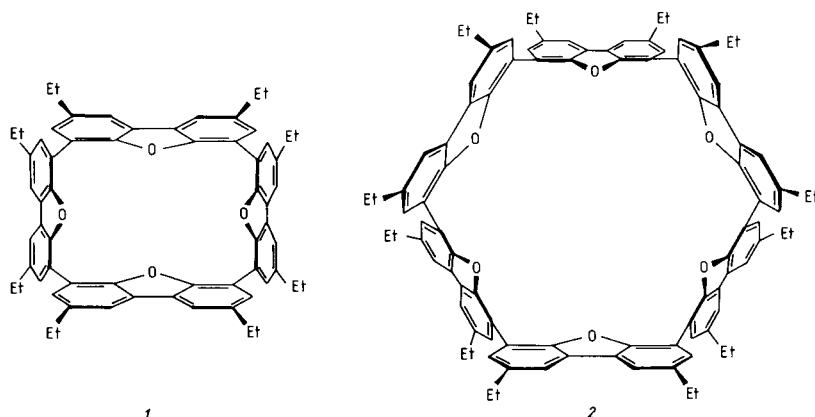


Figure 3.95 Oligomères macrocycliques du diéthylbenzofuranne (135).

f) Sphérants

Historiquement les sphérants sont les premiers représentants de la classe des cavitants.

Le sphérant **1** a été synthétisé (Fig. 3.96) en 6 étapes à partir de p-crésol dont le couplage oxydant a donné tout d'abord l'oligomère **2**, qui a été bromé, puis méthylé pour donner **4**. Ce composé par traitement avec le butyl-lithium conduit à l'aryl-lithium qui, par couplage oxydant à l'aide de $\text{Fe}(\text{AcAc})_3$, donne **5**. Le complexe **5** est ensuite transformé en **6** qui peut être décomplexé pour donner **1** (136).

Les structures cristallines de **1** et **6** (Fig. 3.97) sont très voisines, ce qui démontre que la complexation n'entraîne pratiquement aucune modification conformationnelle.

Les six atomes d'oxygène délimitent une cavité octaédrique préformée au cours de la synthèse, et imposée par la rigidité des cycles benzéniques ainsi que par l'encombrement des groupes méthoxyle. Trois de ces groupes pointent vers le haut et les trois autres vers le bas par rapport au plan moyen du macrocycle assurant ainsi une très bonne protection de l'intérieur de la cavité. Ce sphérant est le meilleur ligand connu pour les ions Li^+ et Na^+ . Il est aussi très sélectif pour ces ions car K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Mg^{2+} et Ca^{2+} ne sont pas du tout complexés.

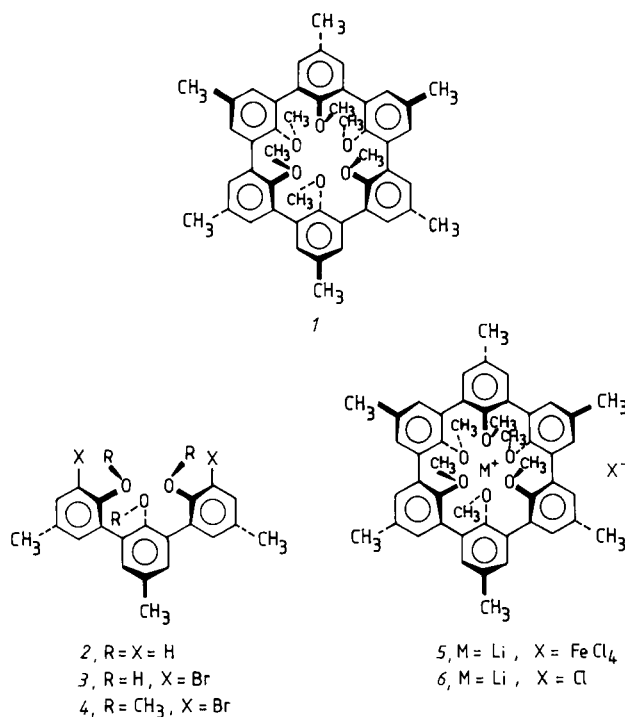


Figure 3.96 Synthèse du sphérant *1*. (Rendement global à partir du para-crésol $\sim 6\%$) (136).

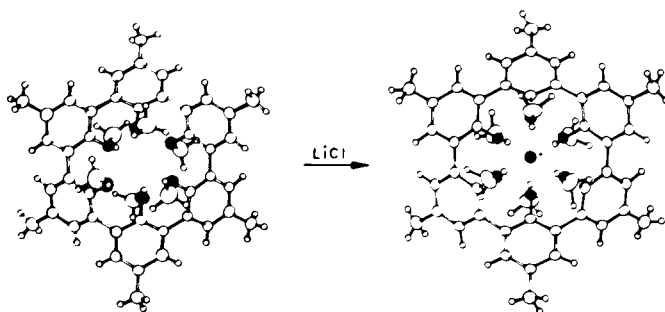


Figure 3.97 Structures aux rayons X du sphérant *1* et de son complexe avec le cation Li⁺ [D'après D. Cram et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5594, 1981 (136)].

La chimie des sphérants s'est largement diversifiée (Fig. 3.98) par l'introduction dans le système macrocyclique d'unités anisyle et d'urées cycliques *1*, ainsi que par la synthèse d'hémi-sphérants, *2*, *3* (137).

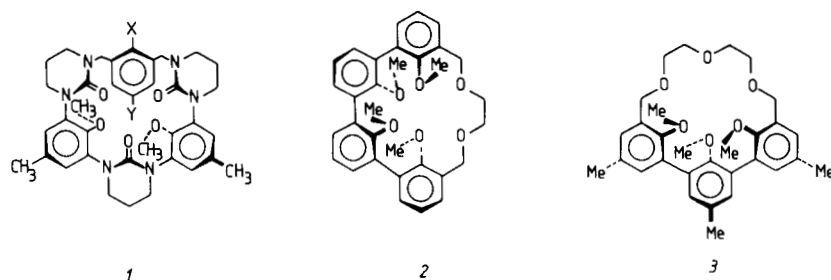


Figure 3.98 Sphérants (1) et hémisphérants (2, 3) (137).

3.5 POLYETHERS MACROCYCLIQUES COMPOSÉS COURONNE

3.5.1 Méthodes générales de synthèse

Bien que quelques exemples de polyéthers cycliques aient été cités dans la littérature avant les travaux de Pedersen, c'est à lui que l'on doit la synthèse de nombreux composés de ce type et la mise en évidence de leur aptitude à complexer les cations, alcalins ou autres (138).

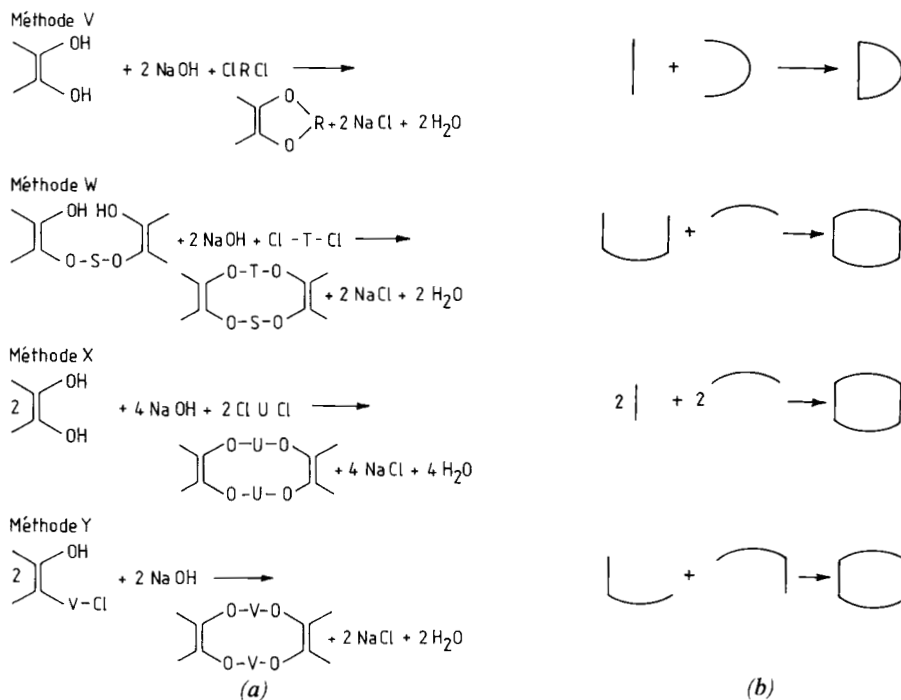


Figure 3.99 Modes de formation d'éthers-couronnes (139).

Depuis ces travaux, des centaines de polyéthers macrocycliques ont été synthétisés, des centaines de publications leur ont été consacrées en une vingtaine d'années et de nombreuses revues ont paru (139). Quelques méthodes de formation sont représentées dans la figure 3.99a.

Les schémas (Fig. 3.99b) illustrent mieux les différentes approches synthétiques.

Le premier composé décrit par Pedersen est la dibenzo-18 couronne-6, obtenue à partir de catéchol et d'éther bis-chloro-2 éthylique, dans le butanol en présence de soude, avec un rendement d'environ 45 % (Fig. 3.100). Son produit d'hydrogénation est un mélange de 2 isomères de la dicyclohexyl-18 couronne-6.

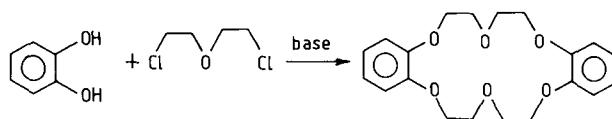


Figure 3.100 Synthèse de la dibenzo-18-couronne-6 (138).

Les macrocycles étant synthétisés essentiellement en tant que ligands pour la complexation des cations, des hétéroatomes autres que l'oxygène ont été incorporés dans l'édifice macromoléculaire. Etant donné l'abondance de la littérature nous n'indiquerons ici que les grandes familles avec quelques références. Dans la deuxième partie, plus de détails sur la synthèse et les propriétés seront donnés pour certains de ces composés.

a) Polyaza-macrocycles et autres macrocycles polyhétéroatomiques

Les polyaza-macrocycles constituent un vaste ensemble de complexants efficaces pour un grand nombre de cations de transition (55, 140). Quelques exemples ainsi que la nomenclature de ces composés sont donnés dans la figure 3.101.

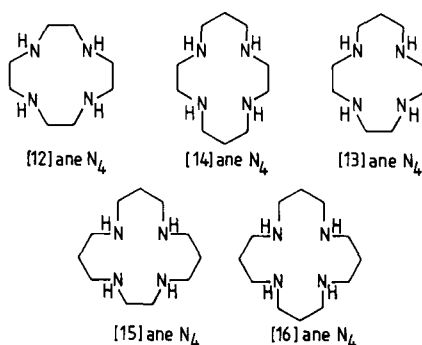


Figure 3.101 Structure et nomenclature de tétra-azamacrocycles. [Selon la nomenclature proposée par D.H. Busch, *Inorg. Chem.* **11**, 1979, 1972].

Plus récemment les formes protonées de macrocycles très grands (24 à 38 atomes) (Fig. 3.102) se sont révélées être des complexants d'anions (141).

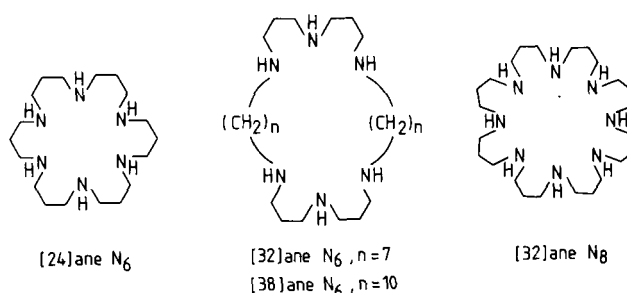


Figure 3.102 Structure et nomenclature d'hexa- et octa-aza-macrocycles (141).

De nombreux macrocycles contenant des atomes de *soufre* comme ceux décrits dans la figure 3.103 ont été synthétisés (139, 142).

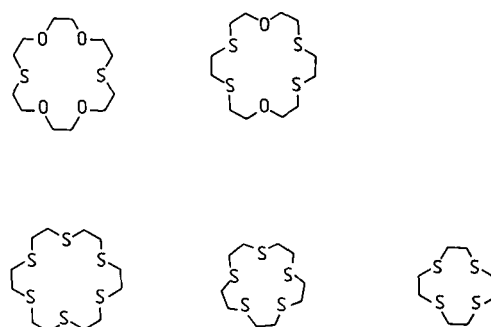


Figure 3.103 Macrocycles renfermant des atomes de soufre (139, 142).

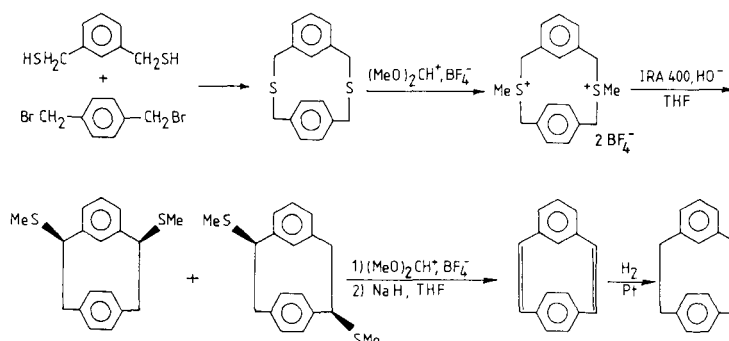


Figure 3.104 Utilisation du soufre comme support temporaire dans la synthèse des cyclophanes (143).

Une importante application de certains macrocycles soufrés, mise au point par Boekelheide, mérite d'être signalée; c'est l'utilisation du soufre comme support temporaire facilitant la cyclisation dans la synthèse des cyclophanes (Fig. 3.104). La transformation des liaisons C-S-C en doubles liaisons par extrusion du soufre est réalisée par réarrangement de Stevens suivi d'élimination d'Hofmann (143).

D'autres hétéroatomes, *phosphore* (144), *arsenic* (145), *étain* (146) ont aussi été incorporés dans des macrocycles (Fig. 3.105).

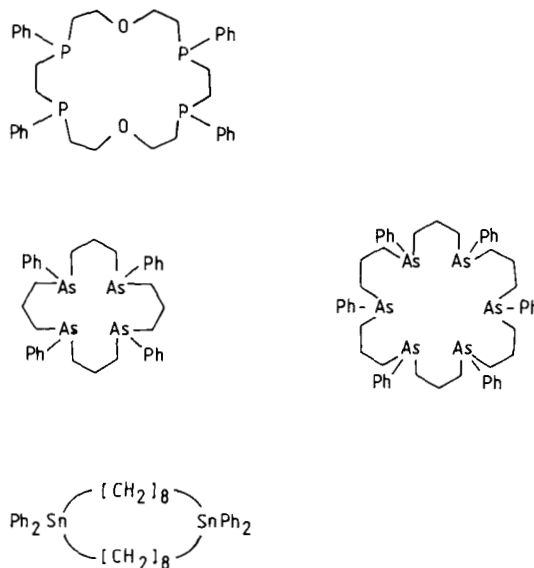


Figure 3.105 Macrocycles comportant divers hétéroatomes (144-146).

b) Macrocycles à fonctions latérales

Ce groupe de composés s'est développé plus récemment et est en pleine expansion. Ces macrocycles se caractérisent par l'adjonction de chaînes latérales possédant des sites liants (Fig. 3.106).

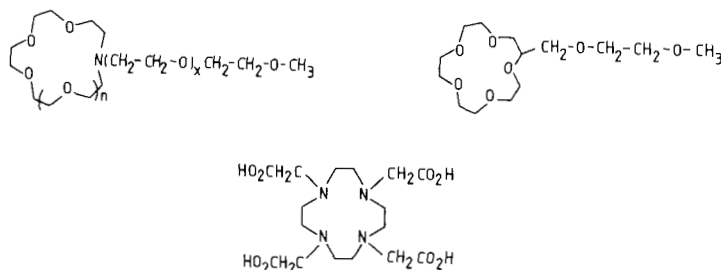


Figure 3.106 Macrocycles à chaînes latérales.

Les points d'ancrage sont surtout les atomes d'azote et de carbone. Le nom de *Lariat* a été proposé pour ce type de ligand (147).

3.5.2 Introduction de sous-unités cycliques

De nombreux éthers-couronnes renfermant diverses unités hétérocycliques ont été synthétisés (113).

Ainsi (Fig. 3.107) le bis-hydroxyméthyl-2,5 furanne, obtenu à partir de sucrose, traité par le ditosylate de tétraéthylèneglycol, en présence de tert.butylate de potassium dans le tétrahydrofurane a conduit à un furanno-polyéther (148).

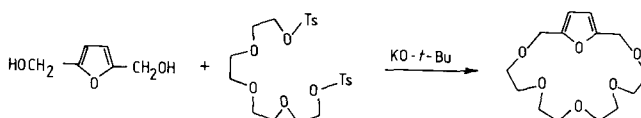


Figure 3.107 Synthèse d'un furanno-polyéther macrocyclique (148).

Un noyau pyrimidine a été incorporé dans des éthers-couronnes (Fig. 3.108), en traitant la dichloro-4,6-pyrimidine par le sel disodique du diéthylèneglycol. La même réaction effectuée avec le sel disodique du triéthylèneglycol conduit aux produits (1 + 1) 5 et (2 + 2) 6 (149). Tous les rendements sont cependant faibles.

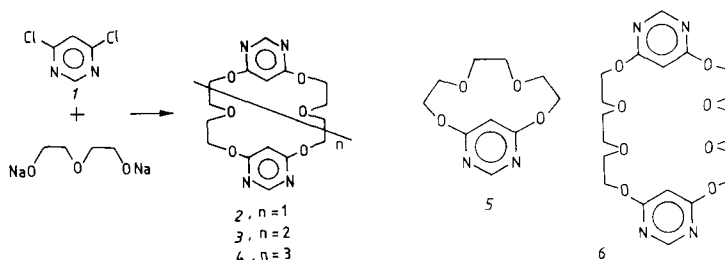


Figure 3.108 Ethers-couronnes comportant un cycle pyrimidine (149).

De nombreuses autres sous-unités cycliques ont été intégrées dans l'édifice macrocyclique, pyridine, bipyridine, thiophène (113, 150).

3.5.3 Introduction de sous-unités chirales

La reconnaissance chirale, par un ligand macrocyclique, implique la présence d'une cavité convenable pour assurer une bonne complexation, ainsi que des barrières de chiralité. Pour qu'il puisse y avoir discrimination chirale, un seul des énantiomères du mélange racémique doit être complexé fortement par le macrocycle.

Les premières synthèses de macrocycles chiraux (Fig. 3.109) ont été réalisées par Wudl, à partir de *L*-proline ou de *D*- ψ -éphédrine (151).

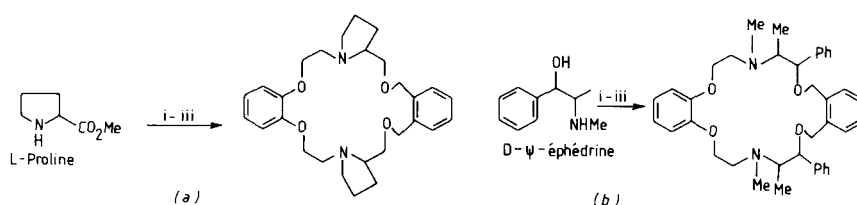


Figure 3.109 Synthèse de macrocycles chiraux à partir de *L*-proline (a) ou de *D*- ψ -éphédrine (b). (a) i : α -C₆H₄(OCH₂COCl)₂; ii : LAH; iii : α -C₆H₄(CH₂Br)₂/NaH/DMSO. (b) i : α -C₆H₄(OCH₂-CO-ONp)₂ (Np = *p*-nitrophényle); ii : LAH; iii : α -C₆H₄(CH₂Br)₂/NaH/DMSO (151).

Différents laboratoires ont élaboré toute une classe de composés chiraux dérivés de la couronne [18-O-6], ce macrocycle étant, comme nous le verrons dans la deuxième partie, particulièrement apte à complexer les ions NH₄⁺ et RNH₃⁺. L'édification du macrocycle se fait à l'aide de synthons assez facilement accessibles à partir de carbohydrates. Nous ne mentionnerons que quelques exemples, de complexité croissante, de ce vaste domaine.

Une unité diéthylèneglycol chirale, sous la forme de fragment anhydro-2,5 *D*-mannitol, *D*-1, a été introduite dans un éther-couronne (152). La synthèse du composé *D*-2 (Fig. 3.110) s'effectue par condensation de *D*-5 (NaH/DMSO) avec le ditosylate du tétraéthylèneglycol (rendement 19 %), le composé *D*-5 étant obtenu en plusieurs étapes à partir de *D*-1.

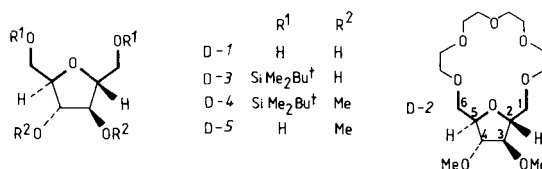


Figure 3.110 Synthèse d'un éther-couronne renfermant une unité diéthylèneglycol chirale (152).

Le cycle tétrahydrofurannique a été choisi pour ses propriétés complexantes et son aptitude à assurer le maintien des structures macrocycliques. L'éther-couronne forme effectivement (dans CDCl₃) des complexes extrêmement stables avec les cations alcalins et les ions NH₄⁺ et RNH₃⁺.

Les diols α -*D*-7 et α -*D*-9, condensés avec les tosylates correspondants, α -*D*-8 et α -*D*-10 (Fig. 3.111a), ont donné respectivement les bis-glucosides 2,3 : 2',3'- $\alpha\alpha$ -DD-3 et 2,3 : 3',2'- $\alpha\alpha$ -DD-4, et les bis-galactosides 2,3 : 2',3'- $\alpha\alpha$ -DD-5 et 2,3 : 3',2'- $\alpha\alpha$ -DD-6 (153) (Fig. 3.111b).

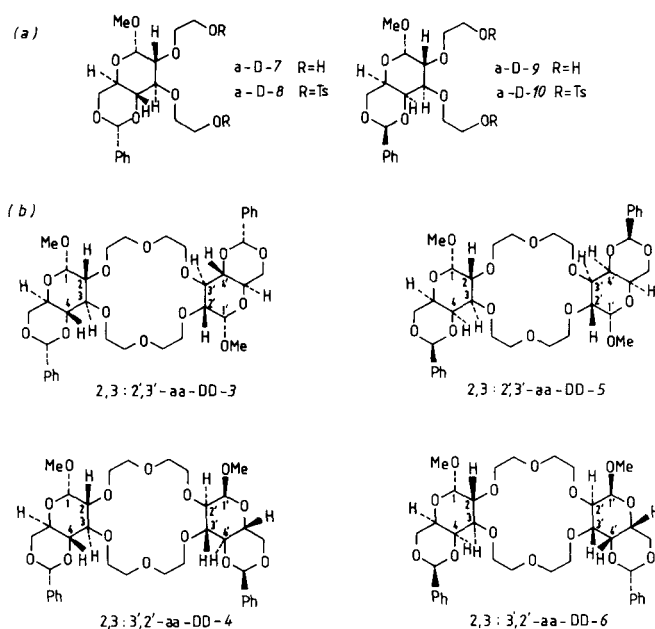


Figure 3.111 Bis-glucosides (DD-3 et DD-4) et bis-galactosides (DD-5 et DD-6) macrocycliques; produits de départ (a) et macrocycles formés (b) (153).

Une autre méthode de synthèse (Fig. 3.112) des isomères αα-DD-4(a) et αα-DD-3(b), à partir du benzylidène-glucopyranoside **1** et de **2b**, a été décrite (154).

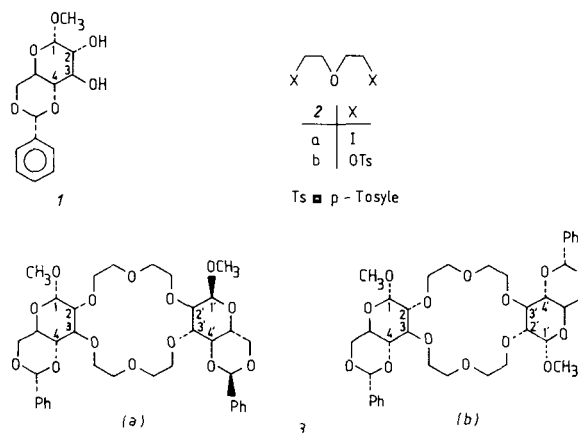


Figure 3.112 Synthèse des macrocycles DD-4 (a) et DD-3 (b) à partir du benzylidène-glucopyranoside **1** et du ditosylate du diéthylèneglycol **2b** (154).

L'élimination des groupes protecteurs benzylidène des isomères **3** permet la synthèse de nombreux dérivés à partir des fonctions alcool ainsi libérées (**154b**).

De ses études antérieures Stoddart a déduit que la reconnaissance chirale de sels *R*- ou *S*-PhCHMeNH₃⁺ ClO₄⁻ (*R* ou *S*-(1)HClO₄⁻) pouvait être augmentée en intégrant dans le ligand plusieurs résidus ayant des tailles différentes, cela pour assurer une bonne complémentarité des volumes avec l'un des énantiomères de (*RS*) (1) HClO₄, et en corollaire, une moins bonne complémentarité avec l'autre. La figure 3.113a montre la disposition des substituants gros (G), moyen (M) et petit (P) dans les formes *R* et *S*. Afin de tester la validité de ses hypothèses Stoddart a synthétisé le macrocycle DDD-5 renfermant 2 résidus D-3 et 1 résidu D-6 (**155**) (Fig. 3.113b). Les cercles G', M' et P' symbolisent l'importance des volumes disponibles sur la face du ligand; il en résulte que l'isomère *S* est l'énantiomère complémentaire.

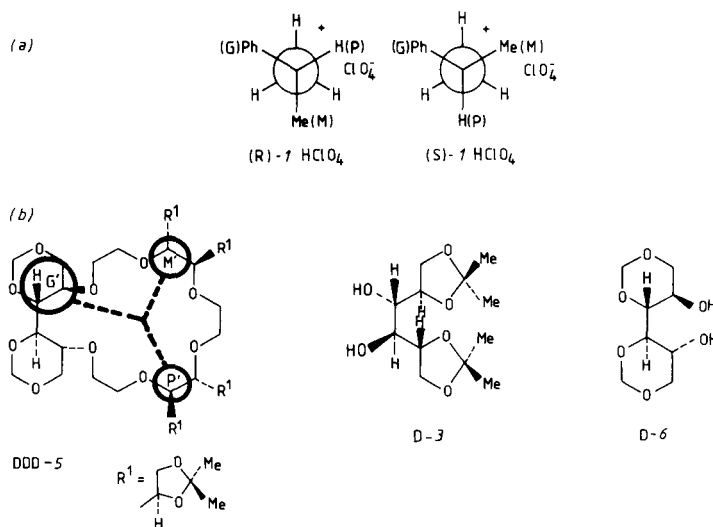


Figure 3.113 Disposition des substituants dans les isomères *R* et *S* de PhCHMeNH₃⁺ (a); macrocycle DDD-5 et produits de départ D-3 et D-6 (b) (**155**).

Le macrocycle DDD-5 manifeste effectivement une légère reconnaissance chirale en faveur de l'isomère (*S*)-*1* HClO₄ (voir figure 3.113a).

Stoddart conclut de ces résultats que les éthers-couronnes chiraux contenant 3 résidus carbohydrate disposés trigonalement ont plus d'aptitude à choisir entre les sels énantiomères que ceux renfermant 2 de ces résidus disposés diagonalement.

Un récepteur chiral adapté aux cations ammonium primaires doit de préférence :

- être un polyéther macrocyclique de type 18-C-6,

- posséder des groupes fonctionnels directement rattachés au cycle afin de permettre la construction de récepteurs spécifiques,
- être un macrocycle chiral de configuration absolue connue (156).

Lehn et coll. ont synthétisé divers polyéthers macrocycliques fonctionnalisés et chiraux par une synthèse de Williamson dérivée de celle décrite par Seebach (157) : condensation du dialcoolate de thallium des dérivés de l'acide (*R,R*)-(+)-tartrique avec les α , ω -dihalogénures.

Différentes approches synthétiques sont possibles : en une étape (voie A, Figure 3.114a) ou en deux étapes (voies B et C); la voie A a été la plus utilisée. Suivant la nature du dihalogénure et la voie utilisée, le macrocycle formé sera le monomère ($n = 1$), le dimère ($n = 2$) ou dans certains cas le trimère ($n = 3$). Les réactifs et les macrocycles obtenus sont donnés dans les figures 3.114b et 3.114c.

La réaction entre *1c* et *2a* donne un mélange contenant en majorité le macrocycle *3a* (dimère) et un peu de composé *7a* (trimère).

Quand le réactif dihalogéné possède un grand nombre d'atomes, la formation du monomère est possible; ainsi la réaction entre *1c* et le diiodure *2c* conduit à un mélange de *8a* (monomère) et *9a* (dimère).

La réaction entre *1c* et *2d* conduit au macrocycle *6* possédant deux noyaux pyridine; finalement la réaction de *1c* avec *2e* donne les macrocycles *11*, *12*, *13*.

De manière analogue, la réaction entre *1e* et *2a* conduit à *3b* qui peut être transformé par hydrolyse acide en bis-imide *5*.

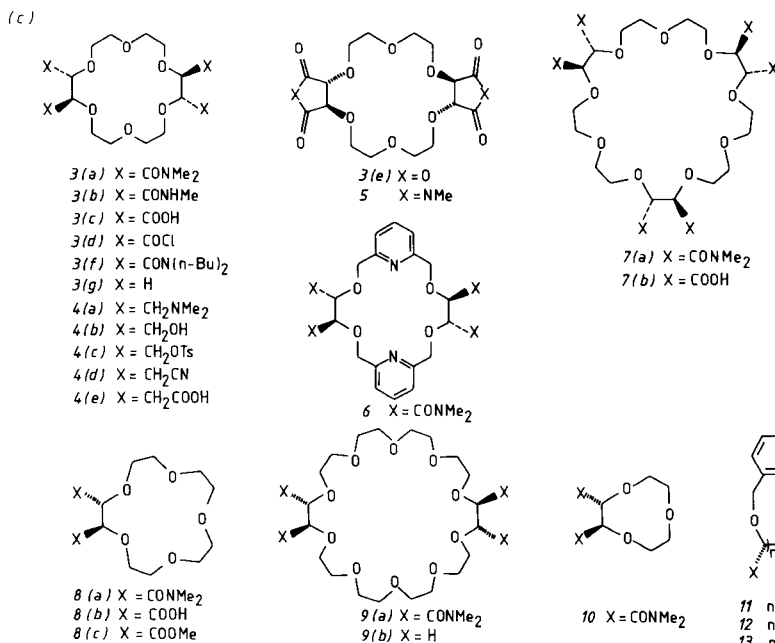
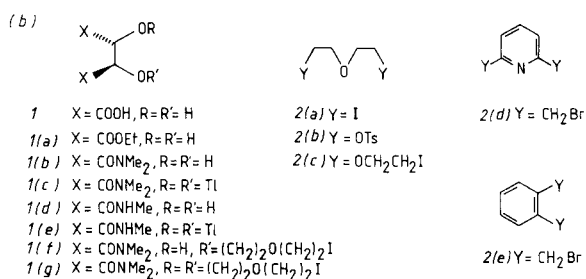
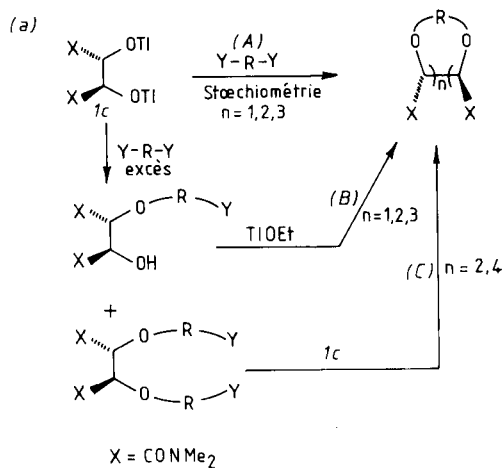
Les composés *1f* et *1g* sont les réactifs de départ pour la synthèse en deux étapes (Fig. 3.114a, voies B et C).

Un macrocycle extrêmement important est le tétraacide *3c* qui est obtenu par hydrolyse acide de *3a*. Ce tétraacide peut être transformé en tétrachlorure d'acide *3d* et en dianhydride *3e*. Le tétraacide *3c* est le produit de départ pour la synthèse des dérivés *4b* à *4e*; le composé *4a* pour sa part est obtenu par réduction de *3a*.

Les rendements varient beaucoup suivant les cas :

[18]-O ₆ (CONMe ₂) ₄ , <i>3a</i> :	20 %
[27]-O ₉ (CONMe ₂) ₆ , <i>7a</i> :	1 à 2 %
[15]-O ₅ (CONMe ₂) ₂ , <i>8a</i> :	13 %
[30]-O ₁₀ (CONMe ₂) ₄ , <i>9a</i> :	13 %

Figure 3.114 (a) Schéma de synthèse de polyéthers macrocycliques fonctionnalisés et chiraux, (b) produits de départ, (c) macrocycles obtenus (156).



Des composés du même type, préparés par cette méthode, ont été transformés en éthers-couronnes portant une fonction acide et un groupe amide à longue chaîne alkyle (158) (Fig. 3.115).

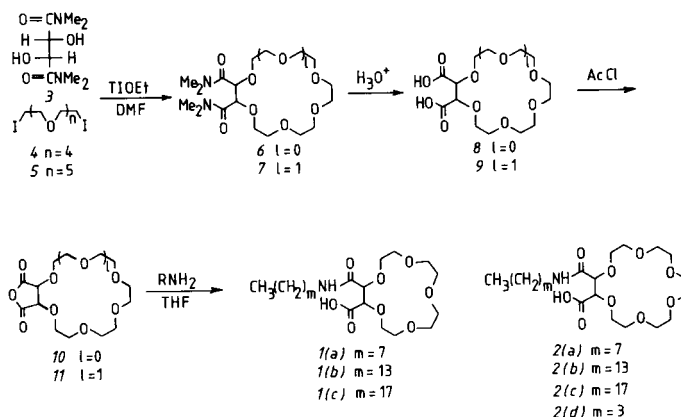


Figure 3.115 Synthèse de macrocycles fonctionnalisés et lipophiles (158).

3.5.4. Cyclooligomérisation cationique de l'oxyde d'éthylène

a) En présence d'un acide de Lewis

L'unité de base des polyéthers macrocycliques étant l'enchaînement $-CH_2-CH_2-O-$, une voie d'accès logique devrait être la cyclooligomérisation de l'oxyde d'éthylène. Dale et coll. ont étudié cette approche. Le traitement de l'oxyde d'éthylène par BF_3/HF (1 : 1) à 1 % dans le dioxanne conduit en effet à un mélange de produits cycliques : cyclo $(-CH_2-CH_2-O)_n$, mais les rendements (Tableau 3.4) sont assez faibles (159a).

Tableau 3.4 Pourcentage en produits cycliques formés par oligomérisation de l'oxyde d'éthylène par BF_3/HF

n	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
%	40	1	15	5	4	3	2	2	1	1

Le mécanisme de cette réaction a été étudié à l'aide de produits marqués (159b). Ainsi la cyclooligomérisation de l'oxyde d'éthylène d_4 par BF_3 dans CH_2Cl_2 a été réalisée en présence successivement de dioxanne-1,4, de 9-couronne-3, de 12-couronne-4, de 15-couronne-5, et de 18-couronne-6

(ces oligomères cycliques étant non marqués); chacune de ces expériences est conduite en présence d'un seul de ces cycles. Ces différents macrocycles, non deutériés, sont intégrés (par transformation en ion oxonium) dans le cours général de la réaction. La nature des produits obtenus, leur degré de deutériation, permettent de suivre de façon précise le cheminement de la réaction.

Par une analyse rigoureuse, l'évolution en fonction du temps de toutes ces réactions a permis de tirer les conclusions suivantes (Fig. 3.116) :

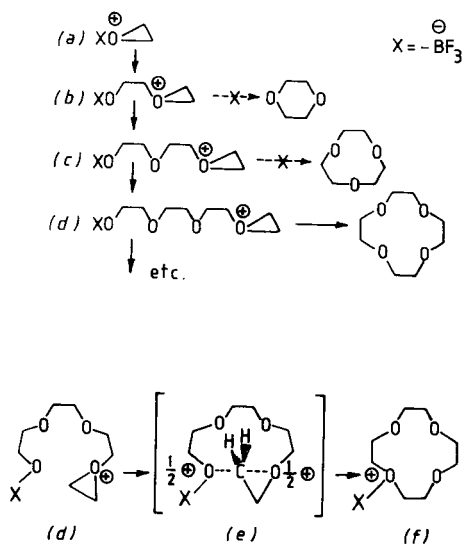


Figure 3.116 Oligomérisation de l'oxyde d'éthylène : croissance de la chaîne (a,b,c,d) et longueur nécessaire pour obtenir une cyclisation directe (d → e → f) (159b).

— seul l'adduit *a* de BF_3 sur le cycle tendu à 3 chaînons peut initier l'oligomérisation;

— les ions oxonium intermédiaires *b* et *c* réagissent préférentiellement avec le monomère et ne conduisent pas aux produits cycliques dioxanne-1,4 et 9-couronne-3;

— le tétramère est le cycle le plus petit qui peut être formé directement à partir de l'oxyde d'éthylène. En effet l'état de transition linéaire *e*, de type SN_2 (Fig. 3.116), impose que la chaîne ait une longueur minimale ce qui est le cas pour la formation du tétramère *f*;

— une chaîne en croissance (Fig. 3.117) n'a, à tout moment, que deux possibilités : soit, en présence de monomère, poursuivre sa croissance, soit se cycliser en l'absence de monomère;

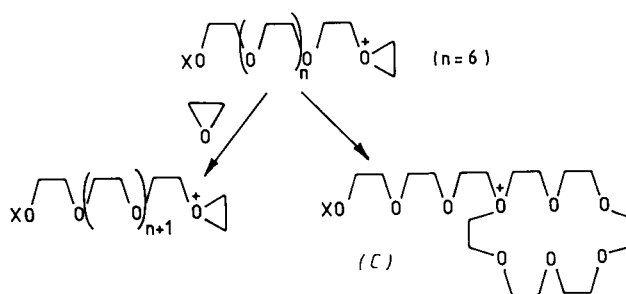


Figure 3.117 Croissance de la chaîne ou cyclisation suivant la quantité présente de monomère (159b).

— le cycle formé peut évoluer d'un grand nombre de manières (Fig. 3.118). On voit que les voies 1 et 11 conduisent au trimère, les voies 5, 7, 8, 10, 11 au dioxanne. Ainsi s'explique la formation de ces deux produits qui ne sont pas obtenus directement, comme nous l'avons signalé plus haut. Le dioxanne, produit thermodynamiquement le plus stable, se forme en abondance car il est l'ultime composé des cycles de dégradation. Il se forme enfin des macrocycles de différentes tailles.

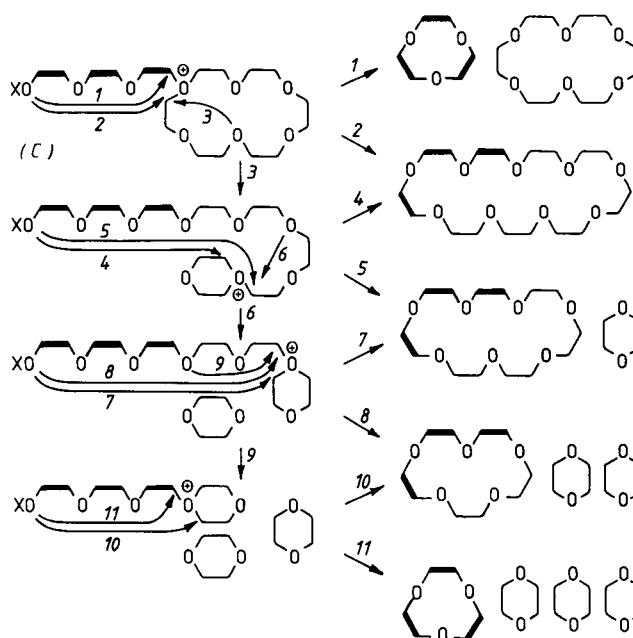


Figure 3.118 Possibilités d'évolution du système C (voir Fig. 3.117) (159b).

Les figures 3.118 et 3.119 permettent de comprendre comment les mécanismes de formation ont été mis en évidence, grâce aux expériences mentionnées plus haut, à savoir la réaction d'oligomérisation d'oxyde d'éthylène- d_4 en présence de 18-couronne-6 (ou d'autres macrocycles non deutériés).

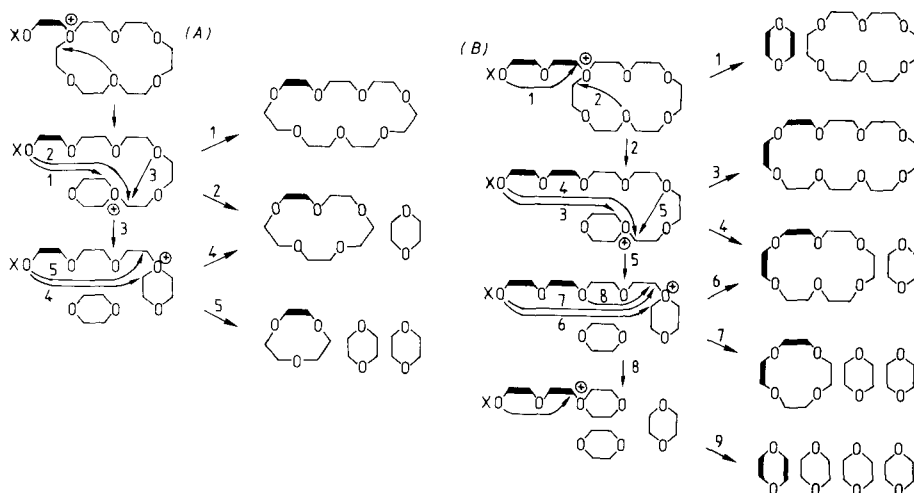


Figure 3.119 Oligomérisation de l'oxyde d'éthylène- d_4 en présence de $[18-O_6]$. Les liaisons marquées par un trait épais symbolisent les unités $-CD_2-CD_2-$ (159b).

L'addition de une, deux ou trois molécules d'oxyde d'éthylène- d_4 sur le macrocycle donne respectivement les produits *A*, *B* (Fig. 3.119) et *C* (Fig. 3.118). C'est l'identification, par spectrométrie de masse, de tous les produits de dégradation de *A*, *B*, *C* qui a permis de postuler les mécanismes de la figure 3.116 (159b).

b) En présence de sels métalliques

En effectuant l'oligomérisation par BF_3 en présence de sels métalliques les rendements sont très nettement améliorés en produits cycliques à 12, 15 et 18 atomes (159c) (Tableau 3.5).

Il est à noter que seuls ces trois macrocycles se forment. Les cations semblent jouer un double rôle. Tout d'abord, l'effet de support assure un enroulement correct de la chaîne autour du cation, et favorise ainsi la cyclisation. En outre, la charge positive du métal joue un rôle de protection des macrocycles formés en empêchant la formation du sel d'oxonium, point de départ de la dégradation conduisant au dioxanne.

Tableau 3.5 Oligomérisation de l'oxyde d'éthylène par BF_3 en présence de sels métalliques; pourcentage des différents oligomères cycliques formés

Sel	% Tétramère ^a	% Pentamère ^b	% Hexamère ^c
—	15	5	4
LiBF_4	30	70	—
NaBF_4	25	50	25
KBF_4	—	50	50
KPF_6	20	40	40
KSbF_6	40	20	40
RbBF_4	—	—	100
CsBF_4	—	—	100
$\text{Ca}(\text{BF}_4)_2$	50	50	—
$\text{Sr}(\text{BF}_4)_2$	10	45	45
$\text{Ba}(\text{BF}_4)_2$	10	30	60
AgBF_4	35	30	35
$\text{Hg}(\text{BF}_4)_2$	20	70	10
$\text{Ni}(\text{BF}_4)_2$	20	80	—
$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$	5	90	5
$\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$	5	90	5

^a Tetraoxa-1, 4, 7, 10 cyclododécane. ^b Penta-1, 4, 7, 10, 13 cyclopentadécane. ^c Hexaoxa-1, 4, 7, 10, 13, 16 cyclo-octadécane. (D'après J. Dale et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 295 (1976).)

3.5.5 Cyclisation sur support

a) Etude cinétique de l'effet de support

Un grand nombre d'études ont mis en évidence l'influence des cations alcalins et alcalino-terreux sur le déroulement de nombreuses réactions organiques. Ainsi, la formation d'éthers-couronnes est notablement facilitée par la présence de ces cations qui jouent le rôle de support. Mandolini et coll. ont étudié quantitativement cet effet de support par une mesure des vitesses de cyclisation de phénates en benzo [18-C-6], en présence de divers cations, dans l'eau et dans le méthanol (160, 161).

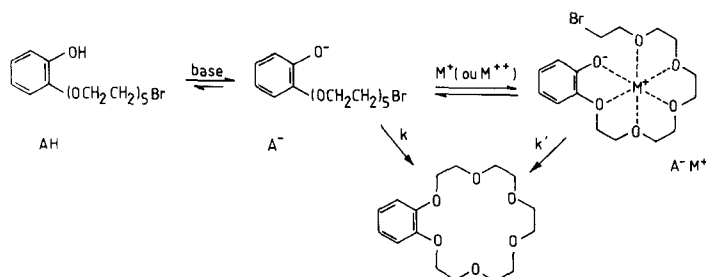
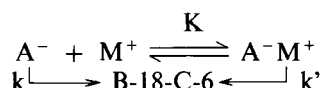


Figure 3.120 Synthèse de la benzo-18-couronne-6 en présence de cation métallique (160, 161).

L'accélération observée dans l'eau, en présence de certains cations (Na^+ , K^+ , Sr^{2+} , Ba^{2+}), a été attribuée à une plus grande réactivité de A^-M^+ que de A^- solvaté par l'eau (Fig. 3.120); cette hypothèse n'a pu être démontrée car la réactivité de A^-M^+ n'a pu être mesurée. Cependant, elle a été confirmée par l'étude cinétique dans le méthanol où les interactions cation-ligand sont beaucoup plus fortes.

La cinétique de cyclisation a été étudiée en suivant la disparition de A^- par spectrophotométrie, A^- étant formé par addition d'un excès de sel d'ammonium quaternaire ($\text{Et}_4\text{N}^+\text{MeO}^-$).

La réaction est fortement et spécifiquement accélérée en présence des bromures de métaux alcalins (Na^+ , K^+ , Rb^+ et Cs^+) et alcalino-terreux (Ca^{++} , Sr^{++} et Ba^{++}), les augmentations des constantes de vitesse allant de 13,2 pour Cs^+ à 540 pour Sr^{2+} . Un modèle simple faisant intervenir les contributions des formes non associée et associée du phénate rend compte des résultats.



k et k' sont les constantes de vitesse des anions, sous forme libre ou associée. Les cinétiques ont été mesurées en présence soit du cation NEt_4^+ seul, soit en présence de ce cation additionné du cation alcalin ou alcalino-terreux à étudier. L'interaction de l'anion avec NEt_4^+ étant négligeable, la réaction conduite en présence de ce seul cation permet d'accéder à la constante de vitesse k de l'ion A^- libre. En présence du cation métallique

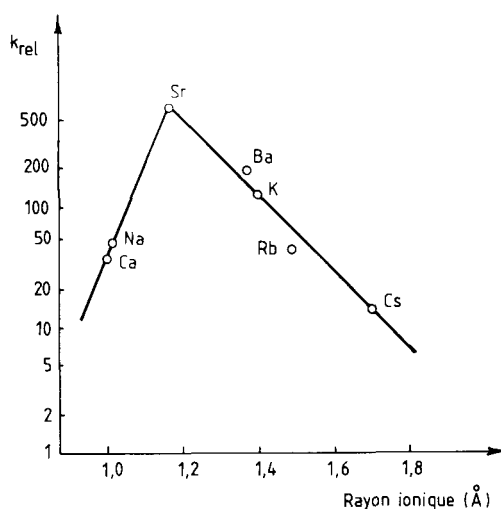


Figure 3.121 Variation de la constante de vitesse relative de l'anion phénate associé à un cation (A^-M^+), par rapport à celle de l'anion libre A^- , en fonction de la nature de M^+ . [D'après L. Mandolini et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2780, 1981 (161)].

support la constante de vitesse obtenue peut être considérée comme étant égale à k' car la concentration en ion libre est très faible (K grand). La valeur du rapport $k'/k = k_{\text{rel}}$ (Fig. 3.121) donne une mesure de l'efficacité de l'effet de support du cation.

b) Interprétation de l'effet de support métallique

Cette interprétation est basée sur une combinaison d'effets chimique et de proximité.

La nucléophilie du phénate doit être réduite par suite de l'interaction avec le cation mais cet effet ne peut être mesuré. Cependant, il est moins marqué que dans une paire d'ions normale, le cation M^+ interagissant non seulement avec l'anion mais également avec les atomes d'oxygène de la chaîne (voir figure 3.120).

La complexation entraîne une augmentation de la proximité statistique des terminaisons, et une diminution de l'entropie conformationnelle. Par conséquent, pour atteindre l'état de transition de la cyclisation, la perte d'entropie est beaucoup moins grande pour l'espèce complexée que pour l'espèce non complexée.

Ces deux effets, chimique et de proximité, sont opposés et tous deux importants. Il en résulte néanmoins un effet de support très net (Fig. 3.121) mais qui ne suit pas exactement les constantes de complexation qui augmentent dans l'ordre :



c) Exemples de l'effet de support dans la synthèse des macrocycles [15-O₅], [12-O₄] et [24-O₈]

L'éther-couronne [15-O₅] a été synthétisé à partir de triéthylèneglycol et d'éther bis(chloro-2-éthylque) en présence de divers hydroxydes de métaux alcalins (Fig. 3.122a). Les rendement de cyclisation (Tableau 3.6) mettent en évidence un effet de support par les cations de taille adéquate, effet lié à la stabilité relative des complexes (162).

Tableau 3.6 Rendements en 15-couronne-5 suivant la nature de l'hydroxyde

Hydroxyde	Rendement (%)
LiOH	4
NaOH	39
KOH	20
RbOH	15
CsOH	12
TiOH	19
N(nBu) ₄ OH	< 1

(D'après A.J. Rest et coll., *Inorg. Chim. Acta*, **45**, L5, 1980.)

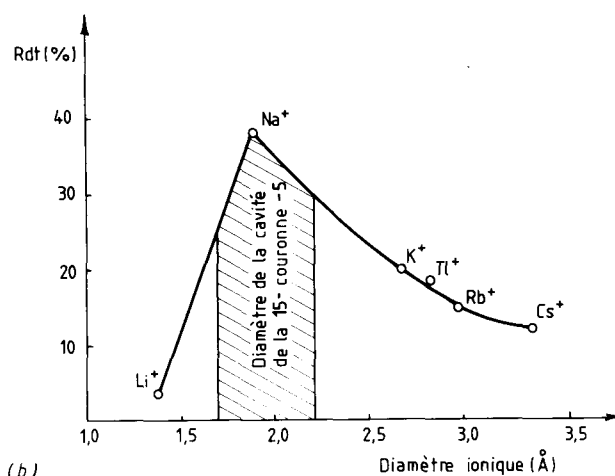
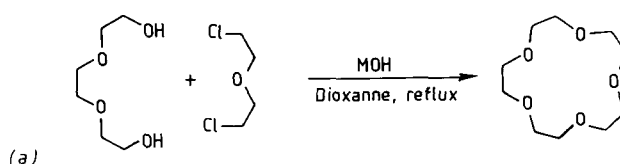


Figure 3.122 Synthèse de la couronne [15-O₅] en présence d'hydroxydes de cations alcalins (a) et effet du cation métallique sur le rendement de la réaction (b). [D'après A.J. Rest et coll., *Inorg. Chim. Acta* **45**, L5, 1980) (162)].

L'asymétrie de la courbe (rendements en fonction des diamètres ioniques, Fig. 3.122b), indique que la réaction a lieu avec un rendement raisonnable même lorsque le cation est plus gros que le diamètre de la cavité. Comme dans l'exemple précédent la formation intermédiaire d'une paire d'ions complexe est postulée (Fig. 3.123).

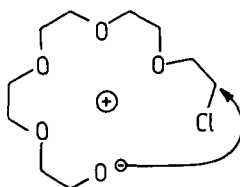


Figure 3.123 Paire d'ions intermédiaire dans la formation de la couronne [15-O₅] (voir Fig. 3.122) (162).

La réaction entre le diéthylèneglycol et l'éther bis(chloro-2-éthylique) conduit à un mélange de [12-O₄] et [24-O₈] (Fig. 3.124) (163).

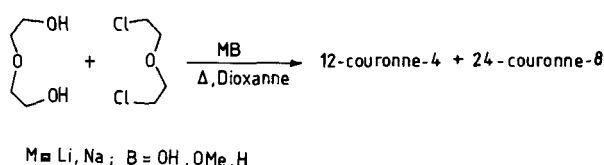


Figure 3.124 Synthèse de [12-O₄] et de [24-O₈] à partir de diéthylèneglycol et d'éther bis (chloro-2 éthylique) (163).

Tableau 3.7 Influence du cation et de la basicité dans la formation des couronnes [12-0-4] et [24-0-8]

Base	Rdt en 12-couronne-4 %	Rdt en 24-couronne-8 %
LiOH	0	0
LiOMe	8	< 2
LiH	13	< 2
NaOH	< 1	4
NaOMe	4	20
NaH	6	9

(D'après A.J. Rest et coll., *Inorg. Chim. Acta* **53**, L 175, 1981.)

Les résultats (Tableau 3.7) montrent que, dans ce cas également, la nature du cation est importante : l'emploi du sodium favorise le composé à 24 chaînons, car il est trop gros pour la cavité du [12-O₄]. De plus, la nature de la base joue également un rôle dans la distribution des produits de la réaction.

d) Stabilisation par complexation

La photocyclisation du bis-anthracène **1** (Fig. 3.125) a été réalisée en présence de Li⁺. Dans ces conditions, l'éther-couronne formé est stable, alors qu'en l'absence de Li⁺, il subit une ouverture spontanée; le temps de demi-réaction de cette ouverture, inverse de la cyclisation, est de 3 minutes environ. L'éther-couronne est donc stabilisé par complexation (164).

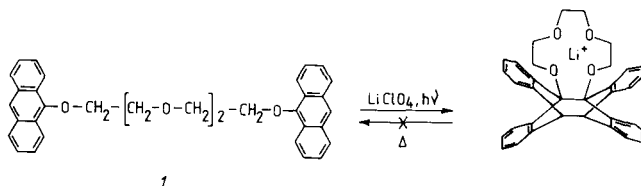


Figure 3.125 Photocyclisation, en présence de Li⁺, d'un dérivé bis- anthracénique (164).

3.6 LACTONES MACROCYCLIQUES. MACROLIDES

Le terme de macrolide désigne un système macrocyclique ayant une ou plusieurs fonctions lactone dans son cycle. Cette chimie est en développement croissant depuis une vingtaine d'années, essentiellement à cause de l'abondance de produits naturels ayant cette structure de lactones macrocycliques. Dans le domaine des parfums on peut citer par exemple l'exaltolide et l'ambrettolide (Fig. 3.126).

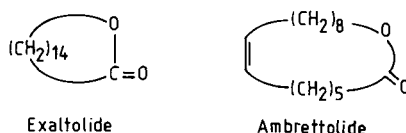


Figure 3.126 Lactones macrocycliques naturelles.

Les produits les plus importants sont cependant les antibiotiques macrocycliques, lactoniques ou polylactoniques : picromycine (le premier isolé), érythromycine, magnamycine, nonactine (tétralactone), valinomycine (cyclopeptide), carpaïne (dilactone).

En raison de leur intérêt biologique, de nombreuses méthodes de synthèse ont été élaborées. Nous ne commenterons pas ici la difficile édification du squelette acyclique mais nous nous intéresserons uniquement aux différentes méthodes de macrocyclisation.

3.6.1 Méthodes générales de macrolactonisation

Les produits de départ sont essentiellement les acides ω -halogénés ou ω -hydroxylés qui conduisent aux lactones par différents types de réactions.

Les réactions directes (Fig. 3.127) sont très anciennes; ainsi la réaction (a) en présence, soit d'oxyde d'argent, soit de carbonate de potassium, soit encore de potasse, ou la réaction (b) en présence d'acide benzène- ou toluène-sulfonique, conduisent toutes deux aux lactones macrocycliques avec des rendements très variables. Dans les réactions anciennes rappelons la transestérification de Carothers (voir figures 3.5 à 3.7).

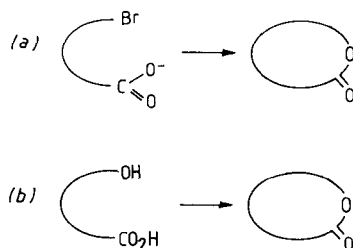


Figure 3.127 Synthèse de lactone à partir d'acide ω -halogéné ou ω -hydroxylé.

Ces méthodes présentent cependant de sérieuses limitations. La mise au point de groupes activants des fonctions acide ou alcool a entraîné un vaste développement de la chimie des macrolides. De nombreux groupes activants (Fig. 3.128) des fonctions acides (les plus abondants), ou alcools, ou simultanément des deux fonctions, ont été utilisés pour améliorer la macrocyclisation : anhydride mixte, 1, N-acylimidazole, 2, thiol-ester, 3, sels d'acyloxy-2 pyridinium 4, ou d'acyloxy-2 benzothiazolium, 5; activation « inverse » par un diazoester et d'autres méthodes que nous développerons dans cette partie.

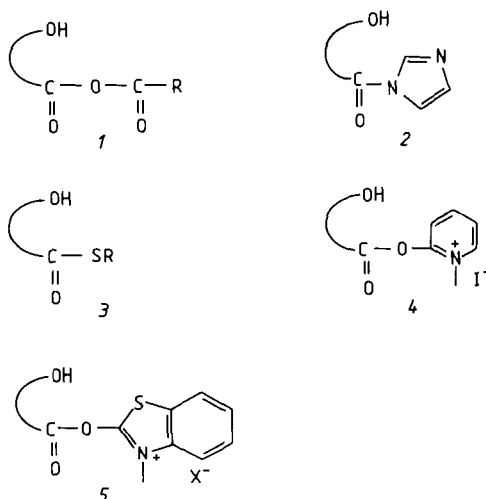


Figure 3.128 Groupes activants de la fonction acide.

3.6.2 Cyclisation d' ω -halocarboxylates

a) Etude cinétique

Nous avons déjà signalé (cf. § 1.1) les travaux de G. Illuminati et coll. qui ont effectué une étude quantitative de la lactonisation des acides ω -bromoalcanoïques par les bases fortes, dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) aqueux à 99 % (9). Ils ont déterminé les constantes de vitesse intramoléculaire, k_{intra} , pour un nombre de chaînons $n = 3$ à 16, 18 et 24, ainsi que la constante de vitesse intermoléculaire k_{inter} de la réaction du butanoate de potassium avec le bromure de butyle. Les molarités effectives EM, $k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}}$, mesure absolue de la tendance des substrats bifonctionnels à la fermeture du cycle, ont ainsi été obtenues. (voir la figure 1.8 et le tableau 1.2).

b) Double lactonisation

Un composé macrocyclique, 4, de type $[32-O_8]$ a été obtenu par réaction du dibromo-ester 2 avec le sel de potassium du diacide 3 dans le DMF

(Fig. 3.129). Ce macrocycle est un modèle des antibiotiques complexants tétralactoniques : les nactines (165a).

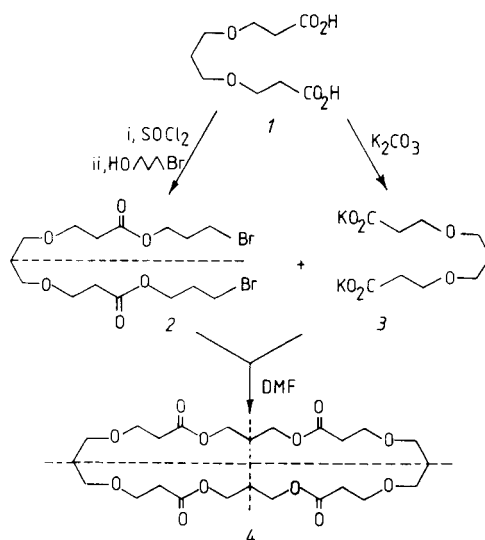


Figure 3.129 Synthèse d'un modèle de nactine. Rendement de cyclisation 30 % (165a).

D'autres analogues de nactines ont été synthétisés et leurs capacités à transporter des cations à travers des membranes ont été étudiées (165b et c).

c) Effet Césium

La cyclisation d' ω -halocarboxylates de césium (Fig. 3.130) a été effectuée, dans le diméthylformamide, à partir d' ω -haloacides de longueur de chaîne variable, en présence de carbonate de césium sec (166). La réaction conduit à un mélange de monomère (macrolide 2) et de dimère (dilide 3).

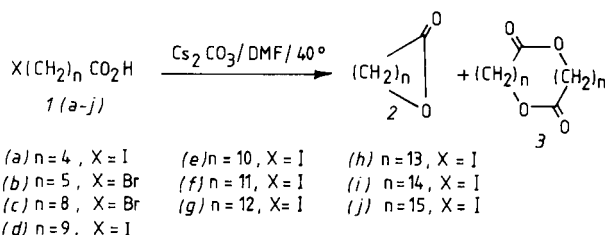


Figure 3.130 Formation de macrolide et dilide par cyclisation d' ω -halo-carboxylates de césium (166).

Les proportions de monomère et de dimère varient avec la longueur de la chaîne (Tableau 3.8).

Tableau 3.8 Rendement en macrolides, 2, et dilides, 3, à partir d'acides aliphatiques ω -halogénés et de Cs_2CO_3 dans le DMF

Acide ω -halogéné	Rdt %	
	2	3
1a	70	4
1b	—	88
1c	—	95
1d	23	55
1e	33	54
1f	62	30
1g	77	18
1h	72	13
1i	83	17
1j	85	15

(D'après R.M. Kellog et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 5183, 1981.)

Les rendements en monomère sont les meilleurs pour la formation des macrocycles à 16 et 17 atomes (85 %). Ils sont comparables à ceux obtenus par la méthode de Corey et coll. (voir plus loin), sauf pour les petits cycles où cette dernière méthode donne de meilleurs résultats. Les dimères formés avec le maximum de rendement sont ceux à 14 et 20 atomes ($n = 5$ et 8).

La comparaison des effets du césium avec ceux d'autres cations a été faite avec l'acide iodo-15 pentadécanoïque (1i). On peut noter la supériorité du

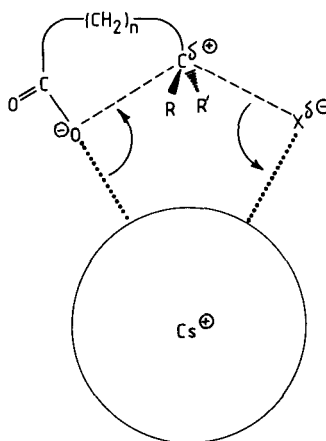


Figure 3.131 Ion triple postulé pour expliquer la réactivité des ω -halocarboxylates de césium (166).

Tableau 3.9 Cyclisation de l'acide iodo-15 pentadécanoïque. Rendements en macrolide (2i) et dilide (3i) suivant : la nature du carbonate métallique (solvant : DMF); la nature du solvant dans les cyclisations avec le carbonate de césium

		Rendements %	
		2i	3i
Carbonates :	Li ₂ CO ₃	—	—
	Na ₂ CO ₃	54	10
	K ₂ CO ₃	67	9
	Rb ₂ CO ₃	68	12
	Cs ₂ CO ₃	80	12
	Ag ₂ CO ₃	53	6
	Tl ₂ CO ₃	64	8
	MgCO ₃	—	—
	SrCO ₃	—	—
	BaCO ₃	—	—
Solvants (en présence de Cs ₂ CO ₃)	DMF	72	18
	DME	47	28
	THF	30	8
	DMSO	35	40
	NMP*	29	15
	HMPTA	11	2

* NMP : N-méthyl-pyrrolidone.

(D'après R.M. Kellog et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 5183, 1981.)

césium qui donne des réactions plus complètes et plus propres, le diméthylformamide étant le meilleur des solvants examinés (Tableau 3.9).

Différentes hypothèses expliquant l'efficacité particulière des sels de césium ont été avancées, notamment l'augmentation de réactivité de l'anion carboxylate associé au gros cation Cs⁺ (diminution de l'interaction cation-anion). Plus séduisante est l'hypothèse qui postule la formation d'un ion triple (Fig. 3.131).

Le cation Cs⁺ est, d'une part, lié au carboxylate, et d'autre part, il exerce une assistance électrophile sur le groupe partant. Dans cette hypothèse, on admet que les groupes réactifs sont amenés à proximité, ce qui explique les hauts rendements en macrocycles. L'effet césium a été largement discuté dans plusieurs articles (8, 166, 167).

d) Application de l'effet Césium

Cette méthode de lactonisation a été appliquée à plusieurs produits naturels.

La S-lactone 4 optiquement pure de l'acide R-ricinelaïdique a été obtenue (Fig. 3.132) avec un rendement de 80 %, et une inversion de configuration attendue pour une réaction SN₂(166).

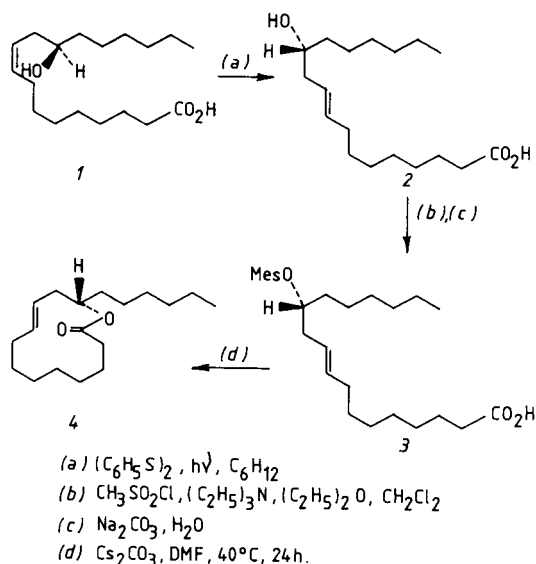


Figure 3.132 Application de l'effet césium à la formation de la *S*-lactone de l'acide *R*-ricinoléique (166).

Grâce à l'utilisation de l'ion césium, la transformation de la *S*-Zéaralénone en son énantiomère *R* a été réalisée (Fig. 3.133). Après protection des fonctions phénol et cétone de la *S*-Zéaralénone 1 (étapes a, b, c), le macrocycle est ouvert (d) pour donner 3; ce composé est mésylé pour donner 4 (e, f). La cyclisation de 4 en présence de carbonate de césium (étape g) conduit, après déprotection de la fonction cétone (h), au dérivé de la (-)-*R*-Zéaralénone, avec un rendement de 80 % et un excès énantiomérique de 80 % (166).

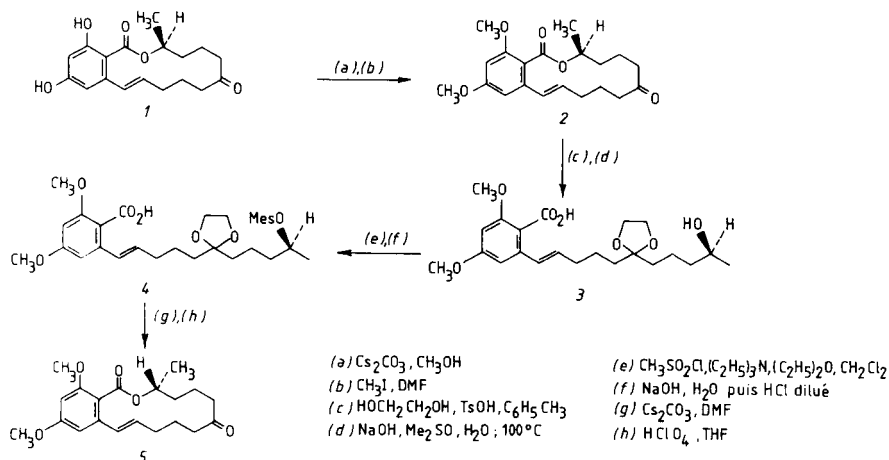


Figure 3.133 Transformation de la *S*-Zéaralénone en son énantiomère *R* (166).

e) Carboxylate de tétraalkylammonium

Le composé 2 obtenu par électro-réduction de la pyrrolidone-2, en présence de sel d'ammonium quaternaire est une base très efficace; elle permet d'obtenir avec de bons rendements des lactones macrocycliques (168) (Fig. 3.134).

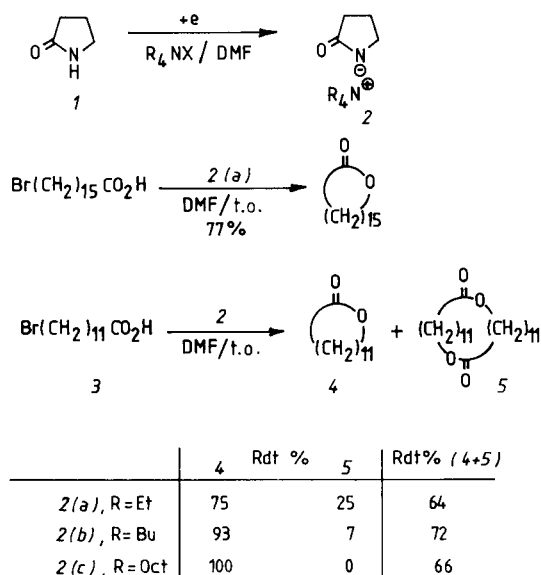


Figure 3.134 Lactonisation à partir de carboxylate de tétraalkylammonium formé par action d'une base électrogénérée, 2, sur un ω -haloacide (168).

On voit que la taille du cation alkylammonium a une influence nette sur la nature des produits obtenus; les gros substituants favorisent la lactone macrocyclique aux dépens de la dilactone, le rendement global variant peu. L'efficacité de cette nouvelle méthode est attribuée à l'encombrement stérique du carboxylate d'alkylammonium; celui-ci favorise la réaction intramoléculaire, aux dépens de la réaction intermoléculaire.

3.6.3 Cyclisation d' ω -hydroxy-acides

a) Double activation

Un ensemble de réactions de formation d'esters, de peptides, etc., effectuées dans des conditions douces, appartiennent à la catégorie des « condensations par oxydation-réduction ». Un réactif particulièrement commode pour ce type de condensation avec élimination d'eau est le mélange triphénylphosphine/disulfure de dipyridyle.2,2' (réactif de Mukaiyama). La triphénylphosphine, par fixation de l'oxygène de l'eau, est oxydée en oxyde

de phosphine Ph_3P ; le disulfure de dipyridyle-2,2', par fixation de deux atomes d'hydrogène, est réduit en pyridinethione (169a). L'application de cette méthode à la formation de la liaison peptidique est illustrée par la figure 3.135 (169b).

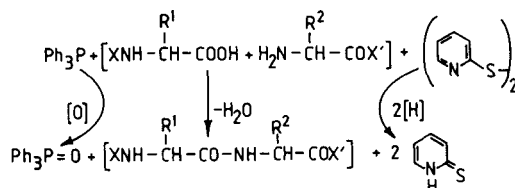


Figure 3.135 Formation d'une liaison peptidique au moyen du réactif de Mukaiyama (169).

Corey et Nicolaou ont utilisé les premiers le réactif de Mukaiyama pour la lactonisation (170), en s'appuyant sur les considérations suivantes : la formation de lactones étant relativement lente pour les grands cycles, des températures élevées ou une addition extrêmement lente de l'hydroxy-acide (conditions de haute dilution) sont nécessaires, à moins que l'on puisse activer les groupes réactifs.

Un moyen d'activer à la fois les groupes carboxyle et hydroxyle est d'utiliser un dérivé carboxylique comme le pyridinethio-2 ester d' ω -hydroxy-acide **1**, qui facilite le transfert du proton de l'hydroxyle au carboxyle pour conduire à **2**; cet intermédiaire dipolaire **2** doit être aisément cyclisé, par suite d'une catalyse électrostatique de la cyclisation, pour conduire finalement à la lactone macrocyclique **4** souhaitée (Fig. 3.136). On voit que la protonation active le carboxyle et que la déprotonation active l'hydroxyle; c'est donc une *double activation*.

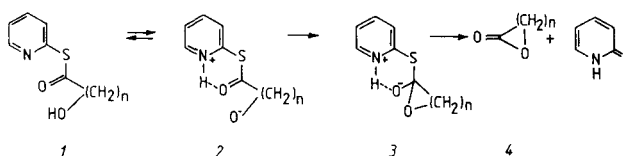


Figure 3.136 Lactonisation par double activation (groupes carboxyle et hydroxyle) (170).

Une série d' ω -hydroxy-acides $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ avec $n = 5, 7, 10, 11, 12$ ou 14 ont été cyclisés de la sorte, après transformation en pyridinethio-2 esters obtenus par traitement des hydroxy-acides par le mélange triphénylphosphine/disulfure de dipyridyle-2,2'. Les résultats sont très satisfaisants.

Les rendements (Tableau 3.10) sont égaux ou supérieurs à ceux obtenus par les sels de césium; cependant, il faut préparer le thioester et la réaction consomme de la triphénylphosphine.

Tableau 3.10 Formation de lactones et de diolides par cyclisation de pyridinethio-esters d'acides ω -hydroxycarboxyliques 1.

n	Solvant	Lactone			Diolide	
		Taille du cycle	Rdt CGL %	Rdt en produit isolé %	Taille du cycle	Rdt en produit %
5	Benzène	7	87	71	14	7
7	Xylènes	9	25	8	18	41
10	»	12	64	47	24	30
11	»	13	76	66	26	7
12	»	14	79	68	28	6
14	»	16	88	80	32	5

(D'après E.J. Corey et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5614, 1974.)

Cette méthode a été appliquée à la cyclisation d'un antibiotique, la *monensine*. La monensine fait partie de la classe des antibiotiques non macrocycliques; c'est un polyéther ayant une fonction acide à l'une des extrémités et deux fonctions alcool à l'autre.

La monensine **1**, traitée par Ph_3P et le disulfure de dipyrindyle-2,2' (DSDP) (**171**), conduit avec un rendement de 95 % au dérivé lactonique **2** (Fig. 3.137) dont les propriétés complexantes seraient intéressantes à étudier.

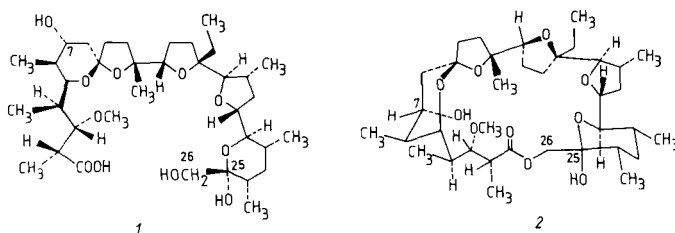


Figure 3.137 Monensine et son dérivé lactonique (**171**).

Diverses lactones macrocycliques naturelles ont été obtenues par le même procédé : la Brefeldine A, la Carpaïne, la Vertaline et l'Erythronolide B (**172**). La carpaïne (Fig. 3.138) est obtenue avec un rendement de 50 % par cette méthode (il se forme exclusivement le diolide et pas de monolactone).

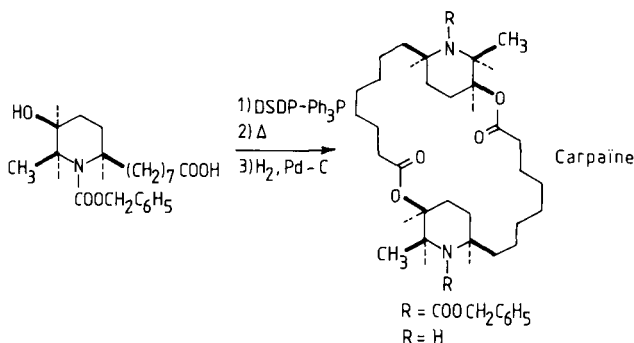


Figure 3.138 Synthèse de la carpaïne par lactonisation au moyen du réactif de Mukaiyama (la carpaïne, $\text{R}=\text{H}$, est obtenue après hydrogénation du dérivé protégé $\text{R}=\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (**172**).

b) Activation du réactif de Mukaiyama par complexation avec Ag^+

En présence de sels d'argent, la réaction de Mukaiyama est considérablement accélérée (**173**); l'aspect cinétique étant très important dans les réactions de macrocyclisation, cette variante a été utilisée dans plusieurs synthèses.

La nonactine *1*, (Fig. 3.139) macrolide antibiotique, contenant 4 unités d'un hydroxy-acide en C_{10} , a été synthétisée (Fig. 3.140) à partir des 2 dérivés *3* et *4* de l'acide nonactique *2* (174, 175).

Le couplage de *3* et *4*, effectué par l'intermédiaire d'un anhydride mixte, conduit au dimère *5*; celui-ci, par des déprotections adéquates, donne les

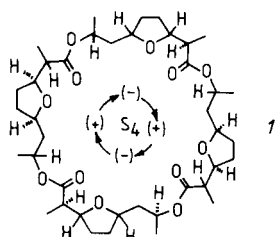


Figure 3.139 Structure de la nonactine (175).

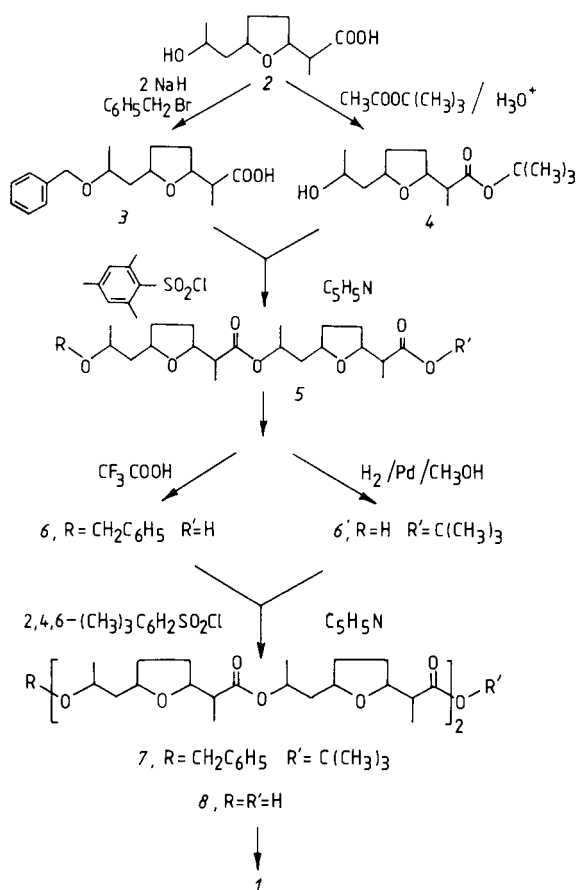


Figure 3.140 Synthèse de la nonactine (174, 175).

composés 6 et 6' qui sont couplés comme plus haut pour donner 7 qui est déprotégé pour conduire au précurseur tétramérique 8.

Le réactif de Mukaiyama, en présence de perchlorate d'argent, est utilisé pour la dernière étape de cyclisation en macrolide. C'est sur l' ω -hydroxythio-carboxylate de S-(pyridyle-2) que l'argent exerce son action de support métallique (Fig. 3.141a), cet effet est illustré dans la figure 3.141b.

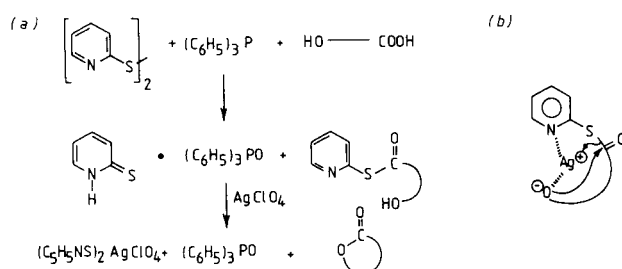


Figure 3.141 Lactonisation d'un ω -hydroxy-acide par le réactif de Mukaiyama en présence de Ag^+ (a) et rôle de ce cation dans l'étape de cyclisation (b) (173, 175).

A partir d'un acide nonactique racémique, on obtient un mélange de diastéréoisomères de la nonactine (175).

La synthèse totale stéréosélective de la nonactine a été réalisée à partir des deux énantiomères d'acide nonactique (176-178).

Le récifiéolide, métabolite d'un champignon, a été obtenu par une méthode analogue (179).

c) Autres groupes activants pour la lactonisation

Divers disulfures hétérocycliques (Fig. 3.142a) aptes à réagir comme le disulfure de dipyridyle-2,2' ont été essayés (180).

Les composés 1 à 6 sont moins efficaces que le disulfure de dipyridyle. Avec le disulfure 7, la cyclisation du dérivé de l'acide hydroxy-16 hexadécanoïque est très rapide mais le rendement ne dépasse pas 37 %, à cause de la formation simultanée des dérivés N- et S-acylés 10 et 11 (Fig. 3.142b) le dernier étant seul précurseur de la lactone.

Avec les composés 8 et 9 substitués en position 4 par le groupe tert.butyle, les rendements en lactone sont meilleurs qu'avec le disulfure de dipyridyle-2,2', et la température de la réaction peut être abaissée; dans les deux cas, la N-acylation est rendue stériquement difficile.

Une autre méthode très efficace, utilisant le groupe activant thioester tert.butyle, a été décrite par Masamune (181). Elle a été appliquée à la synthèse de la diméthylzéaralénone (Fig. 3.143) le rendement de la cyclisation est de 90 %.

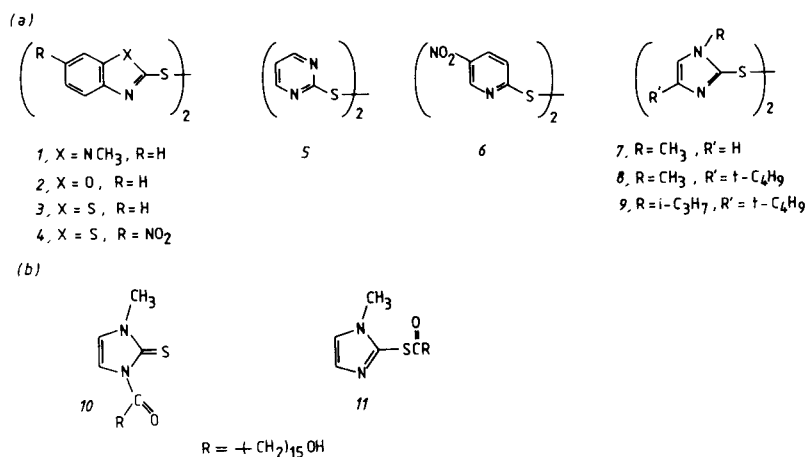


Figure 3.142 Disulfures hétérocycliques servant de groupes activants dans la lactonisation (a); produits N- et S-acylés formés par action de 7 sur l'acide hydroxy-16 hexadécanoïque (b)(180).

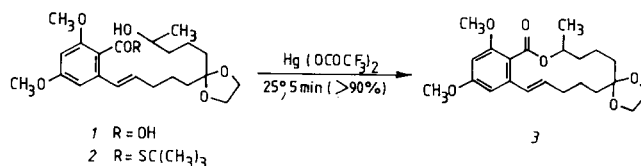


Figure 3.143 Synthèse de la diméthylzéaralénone utilisant le groupe thioester tert.butylique comme activant (181).

L'ion Hg (II) joue un rôle fondamental dans l'étape intermédiaire (Fig. 3.144).

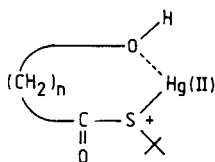


Figure 3.144 Rôle de l'ion Hg (II) dans l'étape intermédiaire de la synthèse de la diméthylzéaralénone (181).

D'autres synthèses de macrolides ont été effectuées à l'aide de ce procédé, par exemple la méthymycine (182).

Une étude systématique a montré que d'autres thioesters sont utilisables, ainsi que d'autres cations thiophiliques tels que Ag(I), Cu(I), Cu(II)) (183).

d) Activation et cyclisation par les sels d'onium

La cyclisation des hydroxy-acides $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ avec $n = 5, 6, 7, 10, 11, 14$ a été provoquée par l'iodure de méthyl-1 chloro-2 pyridinium, en présence de triéthylamine (Fig. 3.145). Le principe de la méthode est d'accéder à un bon groupe partant, avec une stabilisation de l'état de transition de l'étape finale (184). Ces réactions s'accompagnent de la formation de dilactones.

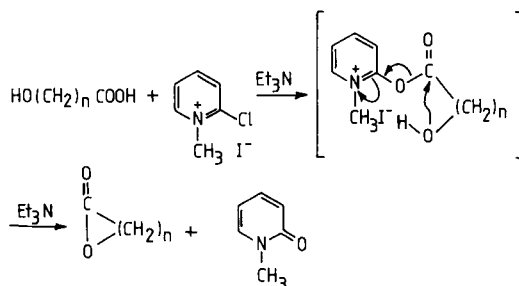


Figure 3.145 Cyclisation d'hydroxy-acides par l'iodure de méthyl-1 chloro-2 pyridinium, en présence de triéthylamine (184).

Pour $n = 5$ il se forme uniquement la lactone et pour $n = 6$ exclusivement la dilactone.

Pour $n > 7$ le rendement (Tableau 3.11) en lactone augmente avec la taille du cycle, tandis que celui en dilactone diminue.

Une méthode de cyclisation plus efficace a été mise au point par Mukaiyama (185). Les hydroxy-acides *1* à longue chaîne $n = 10, 11, 14$ ont été transformés en esters de phényl-6 pyridyle-2, par traitement avec la phényl-6 pyridone-2 et l'iodure de chloro-2 méthyl-1 pyridinium en présence de triéthylamine (Fig. 3.146). Ces esters *2* ont été cyclisés en lactones *3* et *4* par action de l'acide p.toluènesulfonique. Les rendements sont relativement bons (Tableau 3.12); l'étape de cyclisation est favorisée par protonation de l'intermédiaire (185).

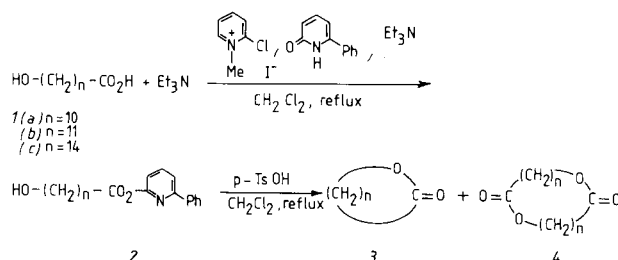


Figure 3.146 Lactonisation d' ω -hydroxy-acides par l'intermédiaire des esters de phényl-6-pyridyle-2, (*2*) (185).

Tableau 3.11 Lactonisation des ω -hydroxyacides à l'aide de l'iodure de méthyl-1 chloro-2 pyridinium

n	Solvant	Temps (h)	Lactone		Dilactone	
			Taille du cycle	Rdt	Taille du cycle	Rdt
5	CH ₂ Cl ₂	7,5	7	89	14	0
6	CH ₃ CN	»	8	0	16	93
7	»	8,0	9	13	18	34
10	»	9,0	12	61	24	24
11	»	8,0	13	69	26	14
14	»	8,5	16	84	32	3

(D'après T. Mukaiyama et coll., *Chem. Letters*, 49, 1976.)

Tableau 3.12 Rendement en lactones macrocycliques obtenues par action de l'acide p-toluènesulfonique sur les esters de phényl-6 pyridyle-2 d' ω -hydroxyacides à longue chaîne ($n = 10, 11, 14$)

n	Rdt %	
	Lactone 3	Dilactone 4
10	73 (32)*	25 (23)*
11	99 (72)*	< 1 (16)*
14	quant. (92)*	0 (trace)*

(*) Rdts obtenus à température ordinaire.

(D'après T. Mukaiyama et coll., *Chem. Letters*, 441, 1977.)

Cependant, les difficultés liées à l'emploi d'acide toluènesulfonique, et à la décomposition des sels de chloro-2 pyridinium par attaque de la triéthylamine à reflux, ont conduit à rechercher une méthode de cyclisation en une étape utilisant un sel d'onium stable. Ainsi, en présence de tétrafluoroborate de chloro-2 méthyl-6 diphenyl-1,3 pyridinium, *1*, de triphényl-2,4,6 pyridine, tous deux très encombrés, et de chlorure de benzyltriéthylammonium (Fig. 3.147) l'étape de lactonisation se fait avec un bon rendement (186).

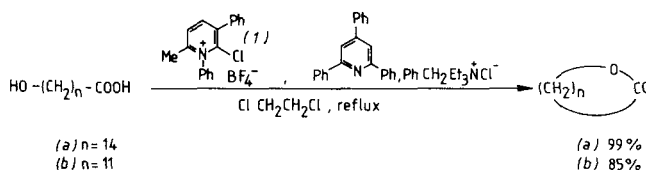


Figure 3.147 Lactonisation à l'aide du système : tétrafluoroborate de chloro-2 méthyl-6 diphenyl-1,3 pyridinium/triphényl- 2,4,6 pyridine/chlorure de benzyltriéthylammonium (186).

La lactonisation de l'acide (*R*)-(+)-ricinélaïdique (Fig. 3.148) par cette méthode conduit à la (*R*)-(+)-lactone sans épimérisation.

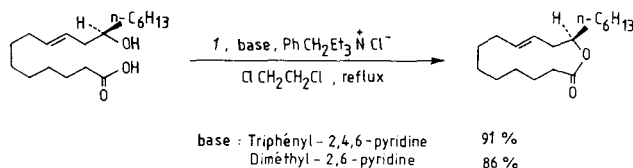


Figure 3.148 Transformation de l'acide *R*(+)-ricinélaïdique en *R*(+)-lactone à l'aide du réactif *1* de la figure 3.147 (186).

Des hydroxy-acides plus complexes ont aussi été traités par le réactif *1* (Fig. 3.149). La cyclisation de la bis(tétrahydropyranyl) 9, 11, prostaglan-

dine $F_{2\alpha}$, 2, a donné la lactone 1, 15, 4 dont la déprotection conduit à 5. La cyclisation de la prostaglandine $F_{2\alpha}$, 3, a donné la lactone 1, 9, 6; il se forme également une petite proportion de lactone-1,15, 5 (186).

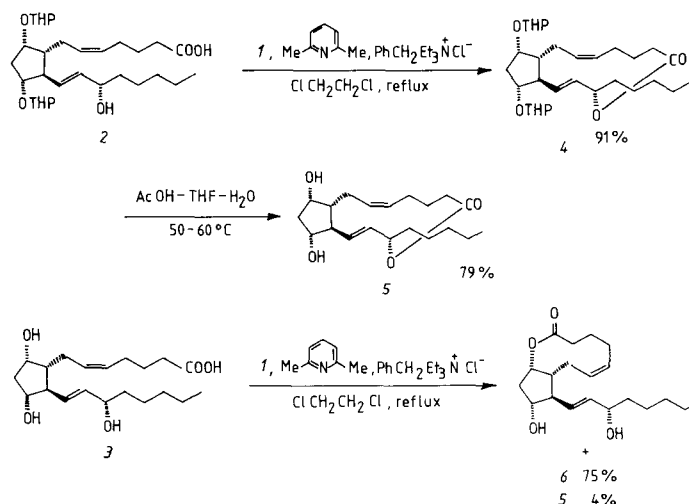


Figure 3.149 Lactonisation de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ (3) et de son dérivé bis(tétrahydropyrannique) (2) (186).

L'influence de $PhCH_2NEt_3^+Cl^-$, nécessaire pour que la réaction ait lieu, est due à la formation de la paire d'ions $HO(CH_2)_nCO_2^-$, $Et_3N^+CH_2Ph$ qui facilite l'obtention de l'intermédiaire réactif (Fig. 3.150).

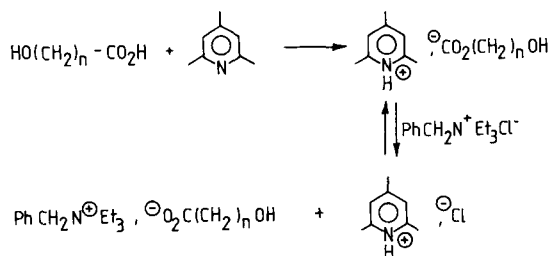


Figure 3.150 Formation de la paire d'ions intermédiaire (186).

Une vaste revue sur la chimie des sels d'onium a été publiée (187).

e) Activation et cyclisation par l'oxyde de dibutylétain

Les lactones et lactames peuvent être préparés à partir d' ω -hydroxy-et ω -amino-acides carboxyliques, en présence de quantités catalytiques d'oxydes d'étain organiques, $n-Bu_2SnO$, par exemple (188, 79b) (Fig. 3.151).

Tableau 3.13 Rendements en lactones et lactames macrocycliques obtenus par action d'oxyde de dibutylétain sur les ω -hydroxy-(X = O) ou ω -amino-(X = NH) acides

X	n	Solvant	Temps de réaction (h)	Lactone ou Lactame %	Dilactone %
O	7	Mésitylène	19	0	20
O	14	»	23	63	8
O	15	»	17	60	15
HN	3	Xylène	12	> 95	
HN	4	»	12	> 95	
HN	5	»	20	> 95	
HN	10	Mésitylène	24	22	
HN	11	»	24	25	

(D'après S. Hanessian et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7578, 1980.)

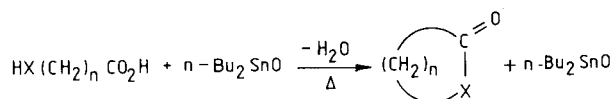


Figure 3.151 Formation de lactones et de lactames par action de l'oxyde de dibutylétain sur un ω -hydroxy ($\text{X}=\text{O}$) ou ω -amino ($\text{X}=\text{NH}$) acide (188, 79b).

Les acides hydroxy-15 et -16 penta- et hexa-décanoïques donnent les monolactones (Tableau 3.13) avec des rendements voisins de 60 % ainsi que de petites quantités de dilactones; cependant, la lactone à 9 atomes n'a pu être isolée.

Ce type de réaction n'était pas connu, alors que la réaction inverse (rupture de la liaison ester par des oxydes d'étain) avait été signalée.

Une étude comparative a montré que l'oxyde de bis(tributylétain), conduisant à l'intermédiaire (a) (Fig. 3.152), donne des résultats peu satisfaisants. Cependant l'oxyde de dibutylétain donne de bons rendements en lactones macrocycliques. Les intermédiaires postulés sont (b) et (c); l'étape de cyclisation, conduisant à (d), s'accompagne de la libération de R_2SnO : de ce fait la réaction est catalytique.

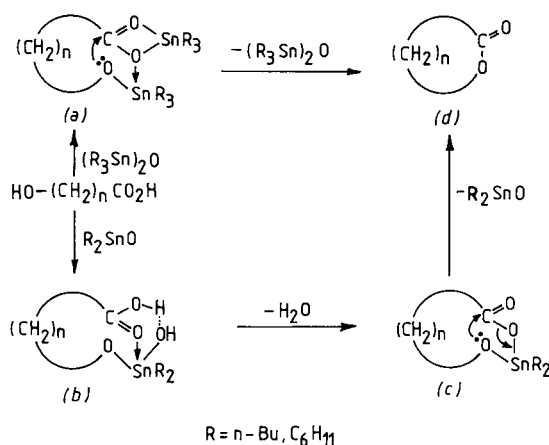


Figure 3.152 Lactonisation en présence d'oxyde de bis(tributylétain) ou d'oxyde de dibutylétain (188, 79b).

Cette méthode a été appliquée à la synthèse de nombreux antibiotiques : zéaralénone, ingramycine, nodusmycine (189).

f) Activation par la phényl-1 tétrazoline-2 thione-5

Ce dérivé 1 de la tétrazoline, traité par l'isocyanure de tert-butyle donne un mélange de thioformimidate 2a et de formamidine 2b. Ce mélange traité

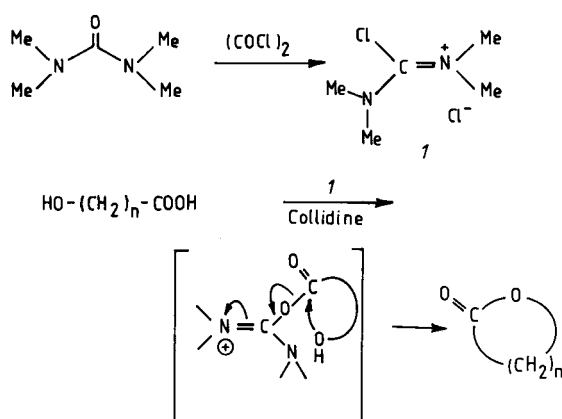


Figure 3.155 Lactonisation à l'aide du chlorure de tétraméthylchloroformamidinium (191).

A une solution de ce sel, l'addition lente d' ω -hydroxy-acide conduit à la lactone macrocyclique avec de bons rendements, respectivement 54 %, 68 %, 90 % pour $n = 11, 12, 14$.

h) Macrolactonisation par contrôle des étapes de transfert de proton

Cette méthode récente est basée sur la réaction d'estérification de Steglich (192) qui a montré que le rendement de la réaction d'estérification par le dicyclohexylcarbodiimide est grandement augmenté par l'addition de diméthylamino-4-pyridine (DMAP) (Fig. 3.156).

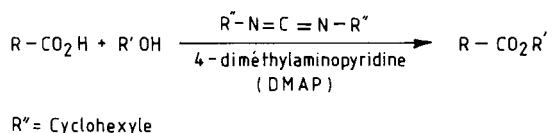


Figure 3.156 Estérification par le dicyclohexylcarbodiimide (DCCI) en présence de diméthylamino-4-pyridine (DMAP) (192).

Cependant, dans le cas des ω -hydroxy-acides, et en opérant dans ces conditions opératoires, il ne se forme pratiquement que le dérivé N-acylé de l'urée (Fig. 3.157a) et très peu de lactones (193). Il semble que l'origine de ces mauvais rendements se situe au niveau des étapes de transfert de proton (Fig. 3.157b).

En opérant en présence d'une source de protons (2 équivalents de DMAP. HCl) la lactonisation se fait avec des rendements excellents (95 % pour $n = 14$ et 15) (193).

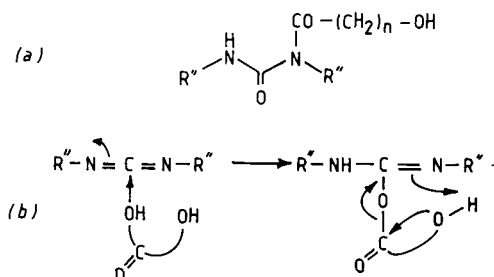


Figure 3.157 Produit de la réaction d'un ω -hydroxyacide avec le système DCCI/DMAP (a); lactonisation à l'aide du DCCI : étapes de transfert du proton (b) (193).

i) Activation inverse

Contrairement aux exemples précédents, la fonction hydroxyle est activée et le groupe carboxylate agit comme nucléophile. La réaction de l'hydroxy-acide avec l'azodicarboxylate diéthylique et la triphénylphosphine, à température ordinaire, provoque la cyclisation par l'intermédiaire d'un carboxylate d'alcoxyphosphonium (Fig. 3.158). Il s'agit ici d'une *activation inverse* (194).

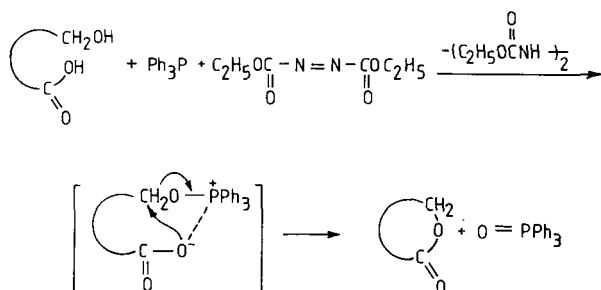


Figure 3.158 Lactonisation d'un ω -hydroxy-acide par l'intermédiaire d'un carboxylate d'alcoxyphosphonium (activation inverse) (194).

Cette méthode a été appliquée à la synthèse de la ($\pm$)-vermiculine (Fig. 3.159). Le composé 2 synthétisé à partir de l'ester de Hagemann, 1, a été oxydé puis hydrolysé en hydroxy-acide, 3, dont la lactonisation donne la ($\pm$)-vermiculine avec un rendement de 15 % (195).

j) Lactonisation des ω -hydroxy-acides diprotégés

Ce procédé est très élégant par sa simplicité : l' ω -hydroxy-acide est doublement protégé (Fig. 3.160) par des groupes triméthylsilyle. Ce produit

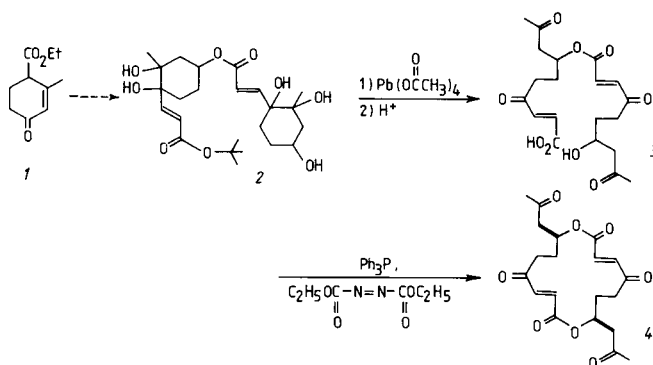


Figure 3.159 Synthèse de la (±)-vermiculine par activation inverse (195).

est alors traité par un acide de Lewis (par exemple le triflate de dipropylboryle).

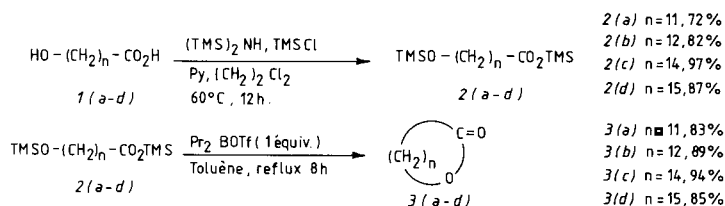


Figure 3.160 Lactonisation d' ω -hydroxy-acides doublement protégés (196).

Les rendements obtenus par cette méthode sont remarquables (196).

**k) Cyclisation d'un ω -hydroxy-acide
après transformation en alcoxyde de potassium.
Utilisation d'un éther-couronne comme support interne**

Comme nous l'avons vu plus haut à plusieurs reprises, de bons rendements de cyclisation en macrolides sont obtenus quand les deux extrémités de la chaîne sont amenées et maintenues à proximité; l'élément moteur peut être : la liaison hydrogène (170), Ag(I) (173), Hg (II) (181, 183) et dans une certaine mesure Cs^+ (167). Une méthode très originale a été décrite par Rastetter et coll. d'abord sur un premier exemple (197), puis sur un ensemble de composés.

Les ω -hydroxythioesters 1,2,3,4 (Fig. 3.161) dérivés d'éthers-couronnes ont été synthétisés (198), utilisés comme réactifs pour la réaction de cyclisation en macrolides, et les résultats ont été comparés à ceux obtenus à partir d'un thioester éthylique 5 ne bénéficiant pas de support interne (199). Il est à noter que les dérivés cyclopentaniques 3 et 4 présentent l'un, 3, une orientation de

la fonction thioester qui converge vers l'éther-couronne, et l'autre, 4, une orientation qui en diverge.

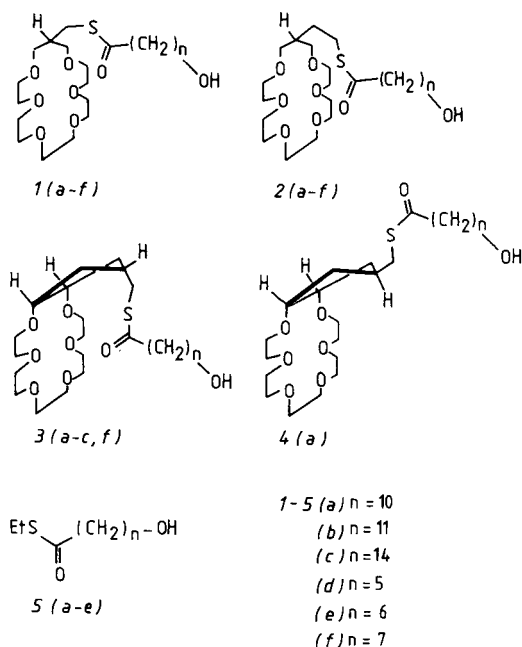


Figure 3.161 Dérivés ω-hydroxythioesters d'éthers-couronnes (198).

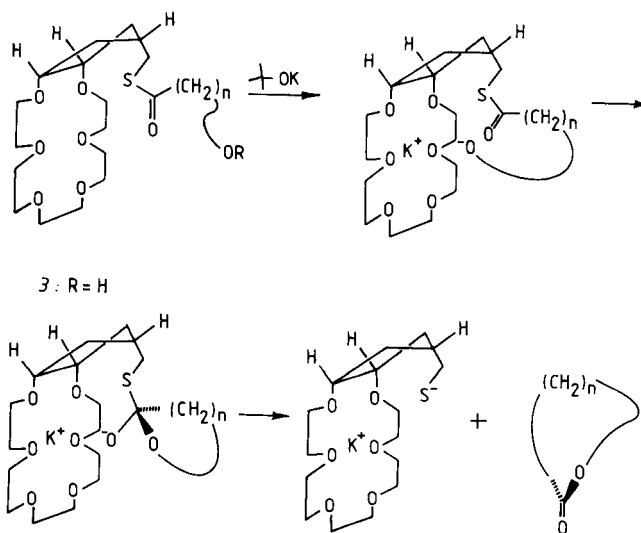


Figure 3.162 Formation de lactone à partir d'ω-alcoxythioester (199).

La figure 3.162 illustre sur un exemple, 3, la succession des étapes qui conduisent à la formation des lactones.

L'étape de cyclisation a lieu par l'intermédiaire d'une conformation dans laquelle l' ω -alcoxyde est maintenu à proximité du thioester par suite de son interaction avec le cation potassium complexé par la couronne.

Tous les essais ont été effectués en utilisant deux types de conditions, sous dilution moyenne (DM) et sous haute dilution (HD). Sous HD les rendements sont évidemment les meilleurs (tableau 3.14), mais le rôle de support interne joué par l'éther-couronne est mieux perçu dans les conditions de DM. Cet effet est particulièrement net pour les séries d'expériences 2 et 3 (orientation favorable de la fonction thioester); il est faible pour les séries 1 et 4 (difficulté d'approche du centre réactif ou mauvaise orientation). Cependant, dans presque tous les cas, les rendements en macrolides sont supérieurs à ceux obtenus avec la série témoin 5.

La formation de lactone est accompagnée de celle de dilactone (Tableau 3.14) et de polymères supérieurs par suite de réactions concurrentes de l'alcoxyde (Fig. 3.163).

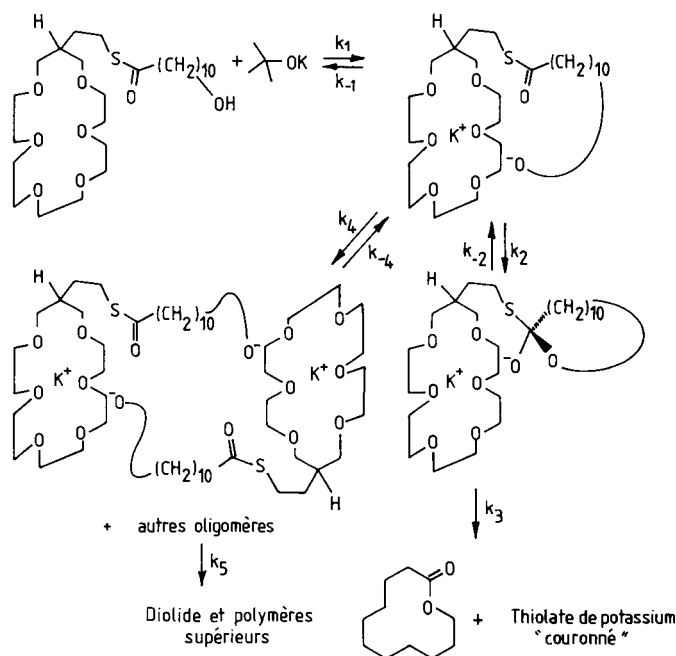


Figure 3.163 Formation concurrente de dilactone et de polymères dans la cyclisation d'un ω -alcoxythioester (199).

La formation des cycles plus petits ($n = 5 - 7$) se fait avec de faibles rendements (environ 20 % dans les meilleurs cas). Deux explications ont été

Tableau 3.14 Rendements de cyclisation (a)

	11-undécanolide		12-dodécanolide		15-pentadécanolide	
	(n = 10)		(n = 11)		(n = 14)	
	D.M. ^d	H.D. ^d	D.M.	H.D.	D.M.	H.D.
1	9-10		4-6		38-45	
2	44	72 (68 plus 14 diolide)	37-47	64-74 (71-74 plus 6 diolide)	57-58	73-76 (73-74 plus 6 diolide)
3	60-63	68-77 (75 plus 2 diolide)	58		61-69	72-76 (81 plus trace diolide)
4	11-12	54 (52 plus 11 diolide)				
5 ^b	5 ~ 1 ^c	57 ^c	9		40-43	

a) Les rendements en % ont été déterminés par GLC; les valeurs () sont les rendements en produits isolés.

b) Les expériences de cette série ont été conduites en présence de 19-couronne-6.

c) Les expériences de cette série ont été conduites en absence de 19-couronne-6.

d) D.M. : dilution moyenne.

H.D. : haute dilution.

(D'après W.H. Rastetter et coll., *J. Org. Chem.* **46**, 3209, 1981.)

avancées : d'une part la formation de ces macrolides est cinétiquement trop lente et est fortement concurrencée par la formation de dilactones (effectivement observées); d'autre part, les petits cycles obtenus sont instables dans le milieu réactionnel.

3.6.4 Méthodes diverses de macrolactonisation

a) Translactonisation

La translactonisation est un processus réversible (Fig. 3.164), en catalyse acide ou basique, et devrait conduire au produit thermodynamique; elle permet donc d'obtenir des informations précises sur les stabilités relatives des lactones de tailles différentes et conduit, suivant les cas, à une expansion ou à une contraction de cycle (200).

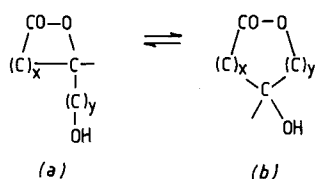


Figure 3.164 Réaction de translactonisation (200).

L'acide lactonique **1**, est réduit en **2**; ce composé est translactonisé par l'acide p-toluènesulfonique dans le chlorure de méthylène, à 23-25 °C; le rendement est de 97 % en produit **3** (Fig. 3.165).

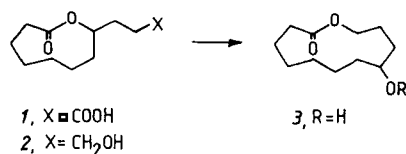


Figure 3.165 Agrandissement de cycle (9 → 12) par translactonisation (200).

Le même acide peut servir également de produit de départ pour la formation de la lactone à 15 atomes (Fig. 3.166); le rendement est de 90 % à partir de l'alcool **5**, en 36 heures à 23 °C.

Dans ce cas, l'expansion de cycle se fait avec intégration de six atomes de carbone.

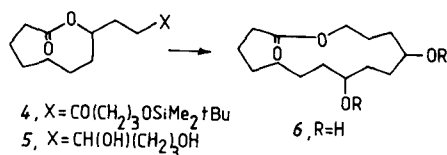


Figure 3.166 Agrandissement de cycle (9 → 15) par translactonisation (200).

Ces deux expansions de cycle s'expliquent par l'instabilité relative des systèmes cycliques à 9 atomes.

Une série d'expériences a permis d'obtenir d'utiles informations sur les possibilités de ce type de réaction de formation de lactones macrocycliques.

L'hydroxylactone **7** à 8 atomes subit l'expansion de cycle pour donner **8** (Fig. 3.167) mais plus lentement et avec un moins bon rendement (69 %) que l'homologue supérieur **2** à 9 atomes (voir figure 3.165).

Par contre l'hydroxylactone à 7 chaînons, **9**, ne subit pas d'expansion de cycle en lactone **10** à 10 chaînons, vraisemblablement par suite de sa stabilité plus grande que celle de **10** (Fig. 3.167).

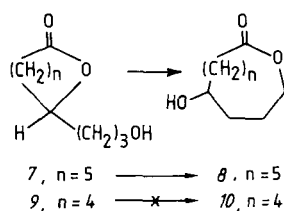


Figure 3.167 Agrandissement de cycle (8 $\rightarrow$ 11) par translactonisation; cette réaction ne se produit pas pour le passage (7 $\rightarrow$ 10) (200).

L'hydroxy-lactone **11** en solution dans le chloroforme (sans addition d'acide), ou traitée par l'acide p-toluènesulfonique, conduit dans les deux cas au mélange 35 : 65 de **11** et **12** (Fig. 3.168).

La lactone **13** conduit à un mélange équimoléculaire de **13** et **14** (Fig. 3.168). Ce composé **14** n'a pas donné le produit de translactonisation **15**

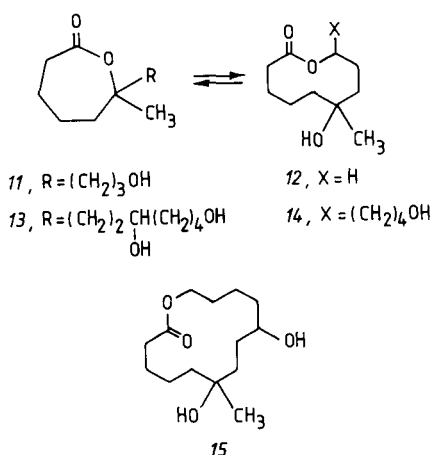
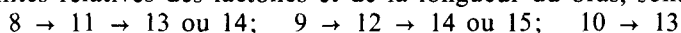


Figure 3.168 Les translactonisations de **11** et **13** conduisent respectivement aux mélanges 35:65 de **11** et **12** et 50:50 de **13** et **14**. La translactonisation **14** $\rightarrow$ **15** ne se produit pas (200).

auquel on pouvait s'attendre, l'état de transition cyclique à 8 chaînons étant plus difficile à atteindre que celui à 7 chaînons. Le schéma indiqué dans la figure 3.164 semble donc s'appliquer pour $y = 1, 2$ ou 3 mais non pour $y = 4$.

Les expansions de cycle les plus favorables, si l'on tient compte à la fois des stabilités relatives des lactones et de la longueur du bras, sont donc :



b) Oligomérisation

Nous avons déjà évoqué plusieurs méthodes qui, par une polymérisation contrôlée, conduisent à des macrocycles (Shanzer (78) et Dale (159)). Une autre méthode utilisant une oxalactone bicyclique a été décrite (201); cette réaction a été effectuée soit sur le mélange racémique, soit sur une oxalactone 3 optiquement active (Fig. 3.169).

La (+)-(1*R*,5*R*)-dioxo-6,8 bicyclo [3,2,1] octanone-7, 3 a été préparée selon le schéma de la figure 3.169 : — résolution optique de l'acide dihydro-3,4 2H-pyranecarboxylique-2 à l'aide de déhydroabiétylamine (DAA) donnant 2; — ce diastéréoisomère, traité par une solution de CO_3Na_2 (pour éliminer l'amine) puis par l'acide chlorhydrique, donne l'acide qui, par distillation conduit à l'oxalactone 3.

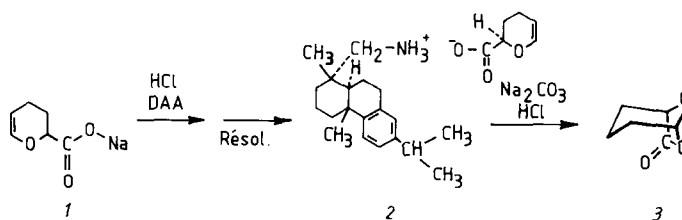


Figure 3.169 Synthèse de la (+)-oxalactone 3 (201).

L'oligomérisation de 3 a été effectuée par l'éthérate du trifluorure de bore à -40°C , dans différents solvants. Les macrocycles susceptibles de se former sont indiqués dans la figure 3.170.

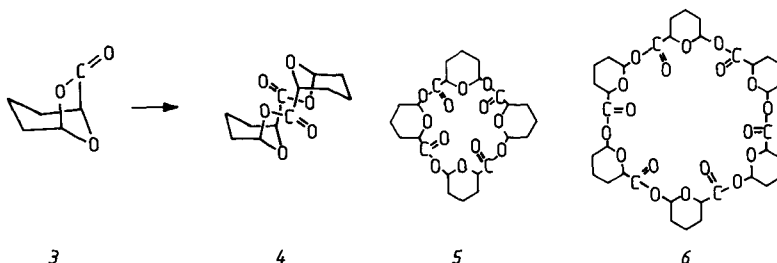


Figure 3.170 Macrocycles susceptibles de se former par oligomérisation de l'oxalactone.

Tableau 3.15 Oligomérisation de la (+)-(1*R*, 5*R*)-dioxo-6, 8-bicyclo [3.2.1.] octanone-7

Monomère g	Solvant ml	Initiateur mol %	Temps h	Produits formés (%)				
				dimère 4	tétramère 5	hexamère 6	autres	total
0,5	C.M.0,5	1	48	0	5	63	7	75
1,0	A.N.1,0	1	24	0	25	59	0	84
1,0	C.F.1,0	5	24	0	0	46	0	46
1,0	N.P.1,0	1	24	0	0	81	0	81

C.M. : chlorure de méthylène; A.N. : acétonitrile; C.F. : chloroforme; N.P. : nitropropane.

(D'après M. Okada et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 4013, 1979.)

L'examen du tableau 3.15 montre que l'hexamère cyclique est prédominant et que la sélectivité est particulièrement remarquable dans le nitro-1 propane, vraisemblablement par suite de la faible solubilité dans le solvant de ce macrocycle 6; sa précipitation évite la formation d'oligomères supérieurs.

L'absence de dimère cyclique est à noter, alors qu'il s'en forme à partir du monomère racémique. Dans ce dernier cas le dimère se forme à partir des deux énantiomères (Fig. 3.171a) du mélange racémique; ceci n'est pas réalisable avec le monomère optiquement actif (Fig. 3.171b).

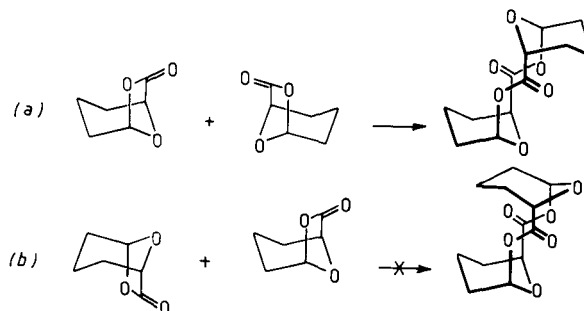


Figure 3.171 Formation de dimère par oligomérisation de l'oxalactone racémique (a); cette dimérisation ne se produit pas avec la (+)-oxalactone 3 (b) (voir tableau 3.15) (201).

c) Catalyse triphasique

Bien qu'apparentée, cette technique, relativement récente, se distingue nettement de la catalyse par transfert de phase classique. Dans cette dernière le catalyseur (sel d'ammonium ou de phosphonium quaternaire, éther-couronne, cryptate, etc.) *transporte* le réactif (l'anion associé) dans la phase organique contenant le substrat. Dans la catalyse triphasique, le catalyseur est *immobilisé* sur un polymère (phase solide) qui est en contact avec les phases aqueuse et organique contenant respectivement le réactif et le substrat. Cette méthode a le grand avantage de supprimer, en fin de réaction, le problème de la séparation du catalyseur et du produit obtenu (202a).

La synthèse d'un macrolide dans un système triphasique est accomplie selon le schéma de la figure 3.172. L'hydroxyacide dont la fonction alcool est activée par mésylation, est ajouté au mélange : toluène/bicarbonate de potassium en solution aqueuse/résine fonctionnalisée par des groupes mésylate de phosphonium (202b). La lactonisation se produit sur la résine; après réaction, cette dernière se retrouve à nouveau sous forme mésylate.

Les résultats sont comparables à ceux obtenus par d'autres méthodes (Tableau 3.16), sauf pour le cycle moyen ($n = 7$). Ils sont expliqués par un déplacement nucléophile intramoléculaire des groupes pendants « isolés cinétiquement », ce qui favorise la formation de macrolide par rapport à celle d'oligomères ou de polymères. Lorsque $n = 7$, la cyclisation interne serait trop lente pour que « l'isolement cinétique » soit efficace.

Tableau 3.16 Comparaison des résultats obtenus dans la synthèse de macrolides par la catalyse triphasique et par les méthodes de Corey-Nicolaou ou de Kruizinga-Kellog, à partir de X-(CH₂)_n-CO-R (en %)

n	taille du cycle	Catalyse triphasique (R = OH, X = OM)s	Corey-Nicolaou ^{a)} R = pyridinethio-2 X = OH	Kruizinga ^{b)} Kellog R = OH, X = I
7	9	0	25	
10	12	47	64	33
11	13	66	76	62
12	14	76	79	77
14	16	72	88	83

a) voir réf. 170; b) voir réf. 166.
(D'après S.L. Regen et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2064, 1982.)

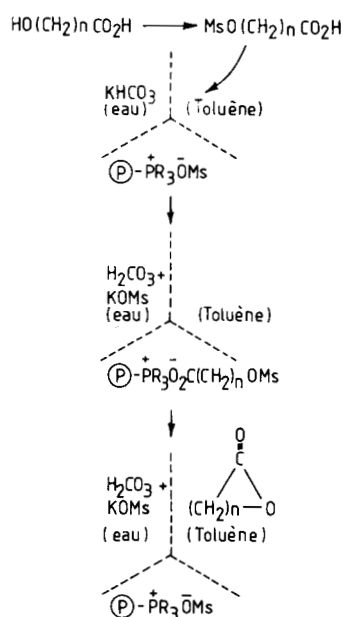


Figure 3.172 Schéma de synthèse d'un macrolide par catalyse triphasique (202b).

L'efficacité de la méthode peut être appréciée sur un exemple mettant en jeu un groupe hydroxyle secondaire (Fig. 3.173). L'acide ricinelaïdique, traité selon le schéma décrit dans la figure 3.172 conduit à la lactone correspondante avec un rendement de 40 %. La pureté optique relativement bonne du composé final montre que l'inversion de configuration est prédominante (202b).

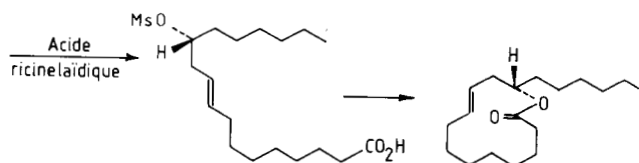


Figure 3.173 Lactonisation de l'acide ricinelaïdique (202b).

d) Catalyse par transfert de phase solide-liquide

Dans cette variété de catalyse par transfert de phase, le sel insoluble, porteur de l'espèce anionique, est en suspension dans le solvant organique qui contient le catalyseur de transfert de phase et le substrat (203a). Cette catalyse a donné des résultats prometteurs dans le domaine des macrolides (203b).

Tableau 3.17 Cyclisation d'acides ω -bromocarboxyliques^{a)} par catalyse par transfert de phase solide-liquide

n	Taille du cycle	$\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$,	Temps h	Rendement %
5	7	$2,5 \times 10^{-3}$ mmole	3	92
7	9	1,5 »	24	26
11	13	2,5 »	3	95
		10,0 »	3	94
		58,0 »	3	85
		100,0 »	3	73
14	16	2,5 »	3	92
15	17	2,5 »	3	94

a) 0.1 mmol. du sel de potassium par ml de solvant, T = 90 °C.
(D'après S.L. Regen et coll., *J. Org. Chem.*, **48**, 1533, 1983.)

Le cycle catalytique de formation de la lactone est donné dans la figure 3.174. Notons que cette réaction est un cas particulier de catalyse solide-liquide car l'espèce anionique, solubilisée par le catalyseur, est à la fois réactif et substrat.

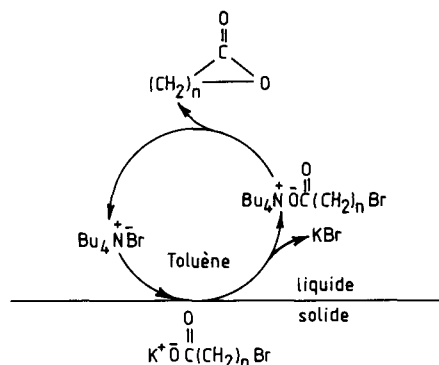


Figure 3.174 Formation de lactone par catalyse de transfert de phase solide-liquide (203b).

Le sel de tétrabutylammonium étant utilisé en quantité catalytique, la concentration en espèce active (le carboxylate de tétrabutylammonium) est toujours extrêmement faible (haute dilution). On constate (Tableau 3.17) que les rendements en macrocycles sont élevés (sauf pour le cycle à 9 chaînons). On note aussi que l'augmentation de la concentration en catalyseur entraîne une diminution du rendement en produit cyclique (augmentation des réactions intermoléculaires). Du point de vue de la réactivité du carboxylate, cette réaction est à rapprocher de la méthode évoquée plus haut, utilisant les sels de tétraalkylammonium (Cf. § 3.6.2.e. et réf. 168).

e) Cyclisation sur polymère

Nous avons déjà signalé (Cf. § 3.1.2) l'utilisation d'un support polymérique pour l'obtention de macrocycles. Cette approche a été appliquée à la synthèse de macrolides (204). Mais ici aussi les rendements sont faibles (au mieux 13 % pour un dodécanolide).

3.6.5 Macrolactonisation par formation de liaisons carbone-carbone

Les nombreux exemples cités jusqu'ici montrent que les lactones macrocycliques sont le plus souvent obtenues par réaction des fonctions acide et alcool (ou leurs dérivés). Il existe cependant quelques méthodes qui utilisent la formation d'une liaison carbone-carbone. Cette stratégie, assez peu utilisée, présente de multiples avantages; ceux-ci ont été bien décrits par Trost (205). Il y a d'abord une plus grande souplesse dans l'approche synthétique, les synthons portant les fonctions alcool et acide pouvant être élaborés séparé-

ment. Ceux-ci sont couplés pour donner l'ester, et ce n'est qu'après cette étape qu'intervient la cyclisation par formation de liaison C-C. Un autre avantage est que cette méthode donne accès aux cycloalcanes.

a) Réaction d'un dibromure allylique avec le nickel-tétracarbonyle

D'abord décrite pour la formation de macrocycles à chaîne carbonée (206), cette méthode a été appliquée avec succès à la synthèse de macrolides (207). Un exemple de couplage conduisant à une lactone macrocyclique est donné dans la figure 3.175.

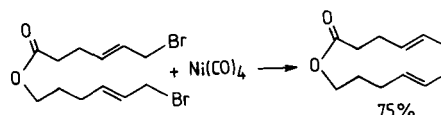


Figure 3.175 Synthèse de lactone macrocyclique à partir d'un dibromure allylique, en présence de Ni(CO)_4 (207).

Une revue sur ce type de réactions est parue (208).

b) Cyclisation utilisant des intermédiaires organo-palladiés

La réaction de base pour ce type de cyclisation est l'alkylation d'un complexe du palladium formé avec un acétate allylique (209) (Fig. 3.176).

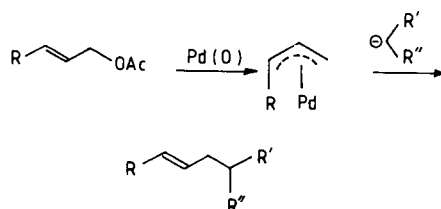


Figure 3.176 Alkylation du complexe de palladium d'un acétate allylique ($\text{R',R''} = -\text{CO}_2\text{CH}_3, -\text{SO}_2\text{Ph}$) (209).

Cette réaction a été appliquée à la synthèse du récifiéolide (Fig. 3.177).

La cyclisation du composé 1 dont nous ne détaillons pas la synthèse est réalisée par formation du carbanion (NaH dans le THF), auquel est additionné lentement le catalyseur $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$. Le macrocycle 2 est ainsi formé avec un bon rendement (78 %); celui-ci par décarbométhoxylation puis désulfoxylation donne le récifiéolide (205).

Un grand nombre d'autres macrolides ont été obtenus par cette voie : exaltolide, phoracantholide I et J (205).

Une caractéristique importante de ce procédé de synthèse des macrolactones est à relever, à savoir sa faible sensibilité à la taille du cycle formé; en

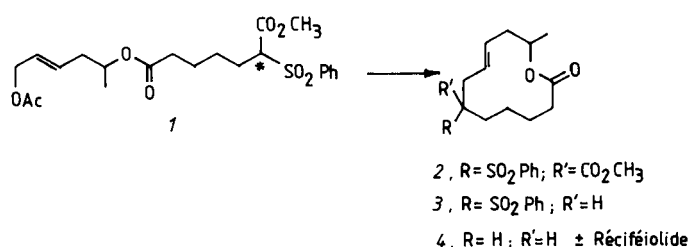


Figure 3.177 Synthèse du réciféolide; (* : site de formation du carbanion) (205).

d'autres termes les cycles moyens (8-11) s'obtiennent aussi facilement que les grands cycles. Les minima (cinétique de la réaction intramoléculaire, rendements) présents dans toutes les autres méthodes de cyclisation directe, décrites jusque-là, ne sont pas observés ici. L'origine de ces résultats, quelque peu surprenants, est largement discutée par Trost; un facteur important semble être la présence de la fonction ester qui diminue fortement les répulsions intramoléculaires dans l'état de transition (effet des hétéroatomes, Cf. § 1.2.1.) (205).

D'autres complexes du palladium formés avec les époxydes vinyliques conduisent aussi à des macrocyclisations très efficaces (210). Le principe de la réaction (a) et un exemple de cyclisation (b) sont donnés dans la figure 3.178.

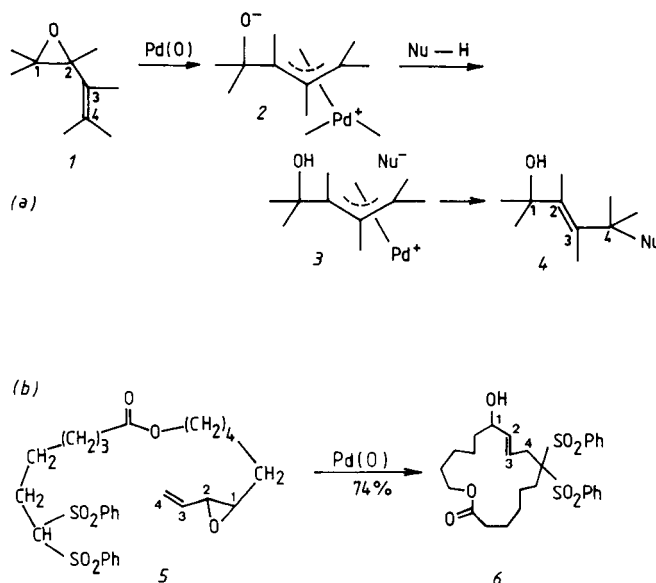


Figure 3.178 Macrocyclisation à partir d'un complexe de palladium d'un époxyde allylique : principe (a) et application (b) (210).

Il est à noter que cette réaction se fait sans formation préalable du nucléophile et qu'aucune addition de base n'est nécessaire; c'est l'espèce intermédiaire 2 qui joue le rôle de base et qui forme le nucléophile. Pratiquement, la réaction de cyclisation est conduite très facilement, par traitement à chaud d'une solution de 5 (0,2 M dans le THF) par le catalyseur (5 mol. %) fixé sur un support polystyrène.

Toutes ces réactions avec les complexes du palladium ont une haute régiosélectivité et une bonne stéréosélectivité.

c) Synthèse photochimique

La formation intramoléculaire d'oxétane 2 (Cf. § 2.3.2.) par irradiation de 1 permet d'accéder à la lactone macrocyclique 3 par simple passage de 2 sur la silice (211) (Fig. 3.179).

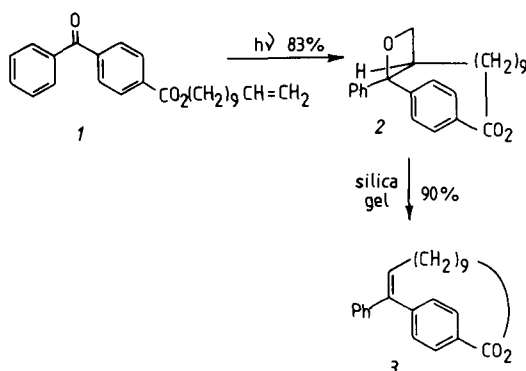


Figure 3.179 Synthèse photochimique de lactones macrocycliques. Le passage de 2 à 3 se fait avec élimination de formaldéhyde (211).

d) Couplage oxydant d'esters diacétyléniques

Cette voie d'accès à des macrolides a été expérimentée sur divers composés acétyléniques (Rdts : 65-80 %) (212). De la sorte, l'exaltolide (Fig. 3.180) est

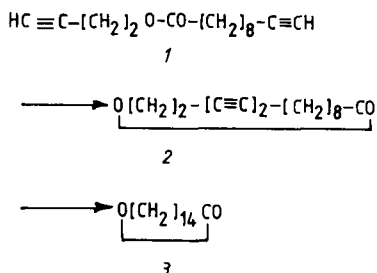


Figure 3.180 Synthèse de lactone par couplage oxydant d'esters diacétyléniques (213).

obtenu avec 88 % de rendement (213). Le diacétylénique **1** est traité par l'acétate de cuivre (II) dans la pyridine pour donner **2** qui par hydrogénation catalytique conduit à l'exaltolide.

D'autres exemples de couplage oxydant seront donnés plus loin.

De très bonnes revues, malheureusement un peu anciennes, donnent une bonne vue d'ensemble sur la synthèse des macrolides (214, 215).

3.6.6 Lactonisation de systèmes très complexes. Thiolactones

Les approches synthétiques d'autres systèmes de très haute complexité, telle la famille des *trichothécènes* (216) (Fig. 3.181) utilisent largement certaines des méthodes discutées plus haut.

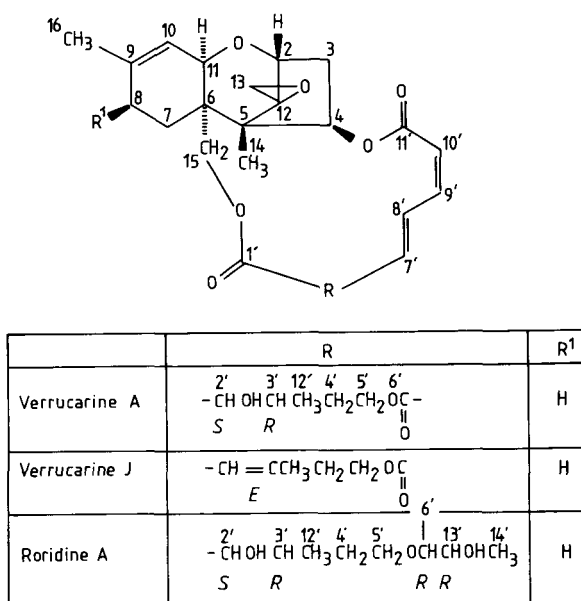


Figure 3.181 Exemples de trichothécènes (216).

Ainsi par exemple les étapes cruciales de cyclisation pour obtenir les *verrucarines A* et *B* (Fig. 3.182) sont effectuées dans le premier cas à l'aide du réactif triphénylphosphine-azodicarboxylate diéthylique, dans le deuxième exemple par l'intermédiaire d'un anhydride mixte (217).

La synthèse totale de *macrolides polyéniques* est aussi étudiée actuellement (218); l'amphotéricine B est un important représentant de cette classe (Fig. 3.183).

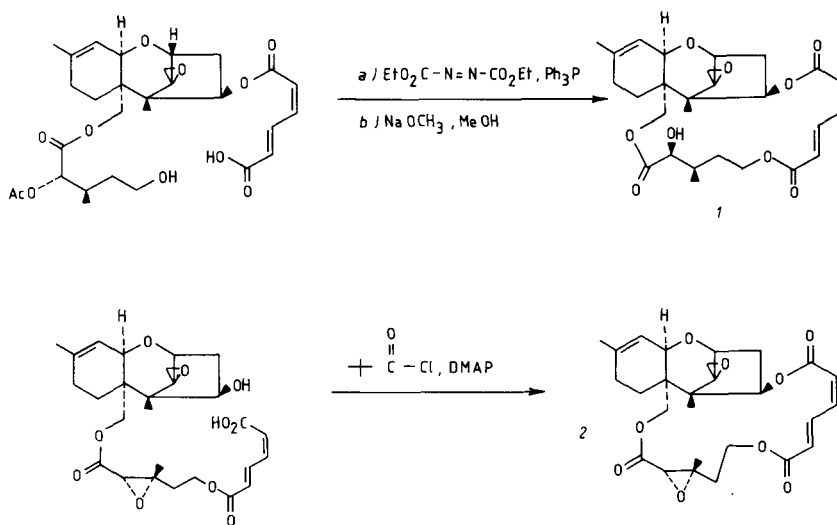


Figure 3.182 Synthèse des verrucarines A et B (217).

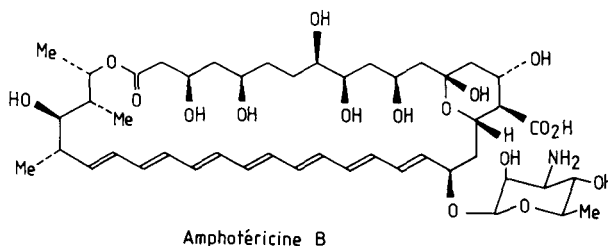


Figure 3.183 Structure de l'amphotéricine B.

Citons, pour terminer ce chapitre sur les lactones, la synthèse, à l'aide de stannoxathiane, d'une nouvelle famille de composés macrocycliques incorporant des lactones et des thiolactones (Fig. 3.184). Le stannoxathiane 1, traité par une série de dichlorure d'acides ($n = 4 - 7$) conduit à la formation des macrocycles 2 à 5. Le macrocycle dimère 3 est dans tous les cas le produit majoritaire (rendements de 12 à 47 % suivant la valeur de n). Les autres macrocycles 2, 4, 5 se forment avec des rendements faibles (en général $\sim 10\%$).

La complexation de cations lourds devrait être une des applications de ces substances (219).

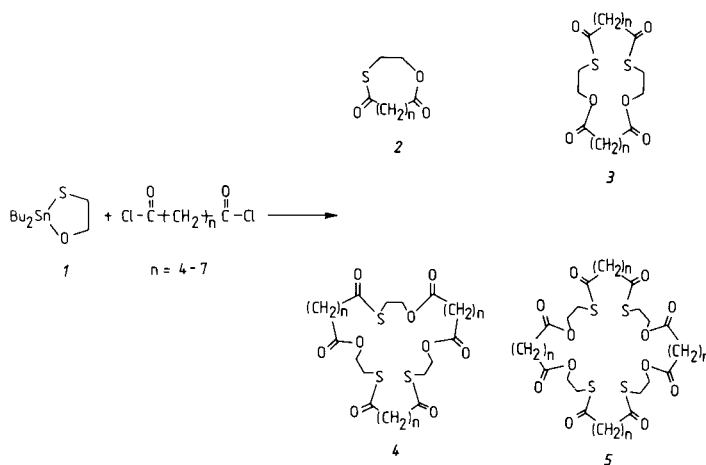


Figure 3.184 Synthèse de macrocycles lactone-thiolactone à partir de stannoxathianes (219).

3.7 LACTAMES MACROCYCLIQUES

La fonction lactame est couramment rencontrée dans de nombreux produits macrocycliques naturels.

3.7.1 Alcaloïdes macrocycliques à spermidine

Un premier groupe important est celui des alcaloïdes contenant dans leurs squelettes des polyamines biologiques (spermidine : $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$; spermine : $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$) (220).

De nombreuses synthèses ont été décrites (221). Comme dans le cas des macrolides, lorsque la chaîne linéaire est élaborée, il est important que la cyclisation finale se fasse avec de bons rendements étant donné le coût du produit de départ. Quelques exemples illustreront les différentes méthodes utilisées, seules les étapes de macrocyclisation seront commentées.

a) Réaction intramoléculaire d'un chlorure d'acide avec une amine

La macrocyclisation est effectuée par addition lente du précurseur *1* dans un grand volume de benzène contenant de la triéthylamine (Fig. 3.185). La fonction amine ainsi libérée réagit avec le chlorure d'acide pour former le produit cyclique *2*. Le rendement de l'étape de cyclisation est inconnu car celui publié (30 %) est un rendement global sur quatre étapes.

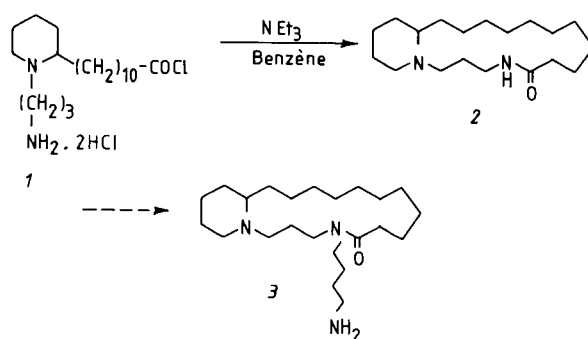


Figure 3.185 Synthèse de l'oncinotine 3 (222).

Par une série d'étapes supplémentaires on accède à l'oncinotine 3 (222).

b) Réaction intramoléculaire d'un amino-ester en présence d'imidazole

Le composé 3, la dihydropalustrine, est obtenu par fusion de l'amino-ester 1 dans l'imidazole (groupe activant du carboxylate) (Fig. 3.186); le mode opératoire utilisé peut expliquer le faible rendement ($\sim 10\%$) obtenu (223).

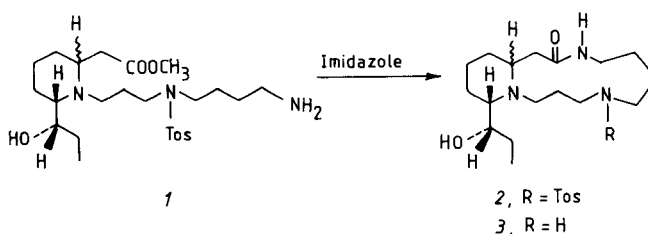


Figure 3.186 Synthèse de la dihydropalustrine 3 (223).

c) Activation par l'hydroxypipéridine

La tétrahydrocodonocarpine 2 a été obtenue par action directe de la spermidine sur 1 (Fig. 3.187). L'inconvénient de cette méthode relativement rapide est la formation des deux isomères 2 et 3, ceci du fait des deux orientations possibles de la spermidine lors de l'étape de condensation.

Après purification le composé souhaité, 2, est isolé avec un rendement de 17 % (224).

d) Activation par le thiophénol

Une méthode plus longue permet d'obtenir spécifiquement la codonocarpine 4 (225). La fonction acide du précurseur ouvert 1 (Fig. 3.188) est activée

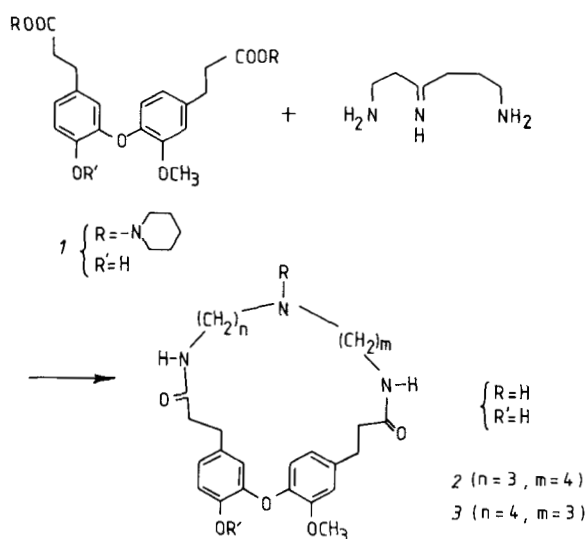
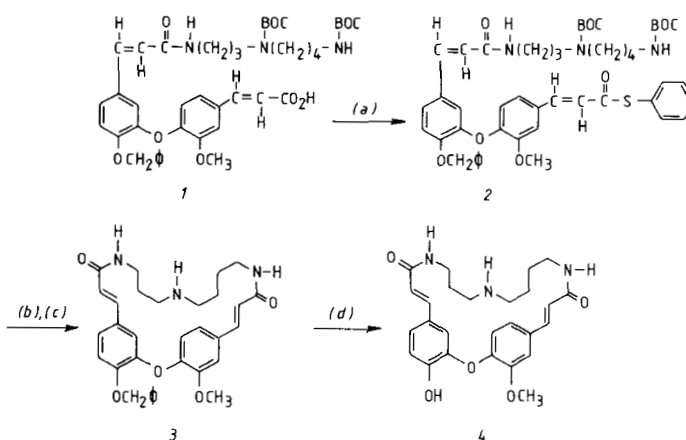


Figure 3.187 Synthèse de la tétrahydrocodonocarpine 2 (224).

par transformation en thioester 2. Après déprotection des fonctions amine, l'amine primaire réagit en milieu basique avec le thioester pour donner le macrocycle 3 qui, par élimination du groupe benzyle, conduit à la *codonocarpine* 4 (rendement de cyclisation 60 %).



(a) PhSH, pyr., (b) TFA, CH₂Cl₂ (c) DMF, pyr., 90°C (d) TFA ou TMSI

Figure 3.188 Synthèse de la codonocarpine 4. (TFA : acide trifluoroacétique; TMSI : iodure de triméthylsilyle) (225).

e) Activation par la thiazolidine-thione-2

Le traitement d'un acide ou de son chlorure par la thiazolidine-thione-2 ou son sel conduit à l'acyl-3-thiazolidine-thione-2, (Fig. 3.189); celle-ci est très réactive vis-à-vis des amines pour donner les amides **3** avec de bons rendements (226).

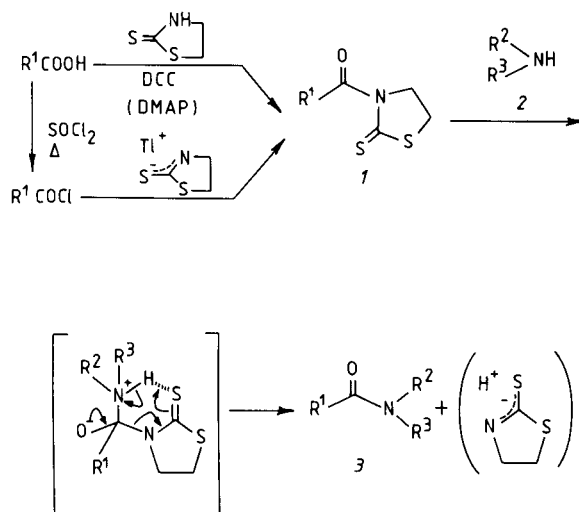


Figure 3.189 Synthèse d'amide par activation d'un acide ou de son chlorure par la thiazolidinethione-2. (DCCI : dicyclohexylcarbodiimide; DMAP : diméthylamino-4 pyridine) (226).

Appliqué aux diacides, on accède facilement aux dérivés difonctionnalisés qui réagissent très efficacement avec les diamines (dans des conditions de haute dilution) pour conduire aux macrolactames avec des rendements de 35 à 90 % (227). La synthèse, par cette méthode, de la *codonocarpine* est décrite dans la figure 3.190 (228).

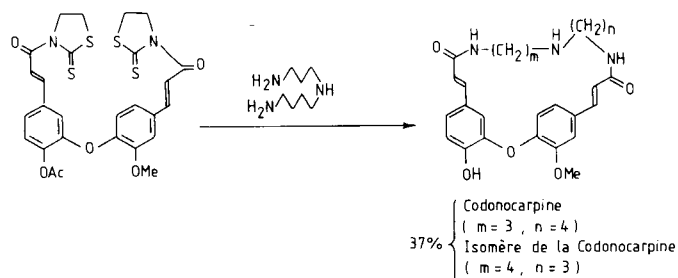


Figure 3.190 Synthèse de macrolactames à partir de diacide activé (228).

De nombreux autres alcaloïdes macrocycliques, du type de ceux décrits ci-dessus (lunaridine, lunarine, etc.), ont été obtenus en utilisant ce procédé (228).

f) Cyclisation par le sel de potassium d'un tosylamide

Dans cette série de composés un autre type de cyclisation a été effectué (229). La réaction a lieu (Fig. 3.191) par attaque du sel de potassium du tosylamide sur le carbone porteur du groupe partant OMs.

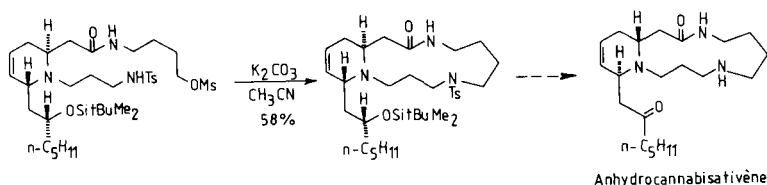


Figure 3.191 Synthèse de l'anhydrocannabisivène (229).

Nous verrons dans la deuxième partie que ce mode de couplage très simple a un champ d'application très important.

3.7.2 Formation de la fonction lactame dans la rifamycine

Un autre groupe de composés incorporant une fonction lactame est celui très vaste des *ansamycines* (230) dont un des sous-groupes le plus connu est celui des *rifamycines* (Fig. 3.192).

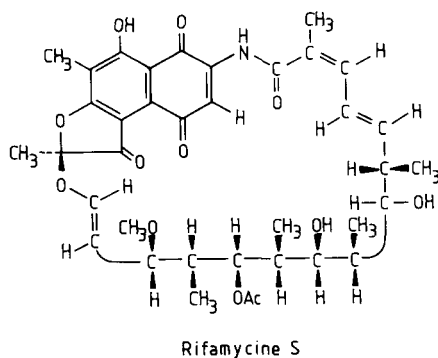


Figure 3.192 Structure de la rifamycine S.

Ces systèmes de haute complexité ont attiré les chimistes en quête de synthèses difficiles. Il est bien évident que la macrocyclisation n'est qu'une des péripéties de la synthèse car la construction du précurseur linéaire est d'une difficulté extraordinaire du fait du nombre de centres asymétriques.

Cependant, la cyclisation terminale conditionne fortement le rendement global et peut présenter des difficultés. Ainsi, dans la synthèse totale de la rifamycine, S. la cyclisation a nécessité de nombreux essais (Fig. 3.193). Une grande variété d'activants de la fonction acide ont été testés sans succès (231), le système quinonique désactivant la fonction amine. La difficulté a pu être contournée en réduisant la fonction quinone en hydroquinone qui est restituée, après couplage, par oxydation. Plusieurs séquences de réactions ont été décrites (231, 232) (Fig. 3.193). Les deux méthodes (b et c) utilisant les anhydrides mixtes donnent les meilleurs résultats.

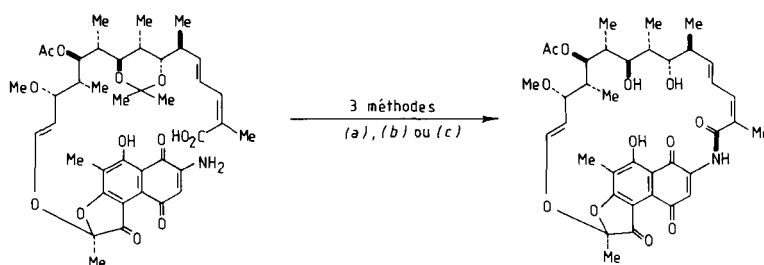


Figure 3.193 Méthodes de formation du macrocycle dans la synthèse de la rifamycine S. (a) et (b) (232), (c) (231).

- a) 1. H_2 /Cat. de Lindlar/THF/ $-20^\circ C$. 2. $(EtO)_2P(O)CN/Et_3N/DMF/Temp.$ Ord. puis traitement par $K_3Fe(CN)_6$. 3. HCl/THF aq./Temp. Ord.
- b) 1. $ClCO_2Et/Et_3N/CH_2Cl_2/Temp.$ Ord. 2. H_2 /Cat. de Lindlar/THF/ $-20^\circ C$. 3. THF/ $50^\circ C$, puis traitement par $K_3Fe(CN)_6$. 4. HCl/THF aq./Temp. Ord.
- c) 1. $ClCO_2isobut./Et_3N/Et_2O/23^\circ C$. 2. $H_2/Pd-CO_3Ca/THF/ -40^\circ C$. 3. THF/ $50^\circ C$ puis traitement par $K_3Fe(CN)_6$. 4. $HClO_4/THF$ aq./ $25^\circ C$.

3.7.3 Synthèse de lactames à l'aide de diaza-silolidines

Cette méthode déjà évoquée (Cf. § 3.3.3) a été étudiée plus en détail (233). Il en ressort l'intéressante constatation que, suivant : a) le nombre de groupes méthylène dans la chaîne du dérivé diaminé; b) la nature de R; c) la nature du dichlorure d'acide, il se forme exclusivement soit le dilactame, soit le tétralactame (Fig. 3.194, Tableau 3.18).

La sélectivité de ces réactions est attribuée à un effet « template » du groupe silyle qui interagit avec les groupes carbonyle de façon non covalente. Cette interaction induit, en cours de réaction, des conformations spécifiques qui orientent la formation ultérieure des cycles et en imposent la nature (di- ou tétra-lactames).

On voit (Tableau 3.18) que de la nature de la chaîne (m ou n pair ou impair) dépend le type de macrocycle obtenu. Pour $m = 2$, les dichlorures d'acides dont n est pair (4, 6, 8) conduisent aux dilactames; ceux dont n est

Tableau 3.18 Rendements en dilactames 4 et tétralactames 5

Produits de départ	Rendement	
	Dilactame 4	Tétralactame 5
$1(m = 2, R = CH_2CH_3) \quad 3(n = 3)$	—	24
$1(m = 2, R = CH_2Ph) \quad 3(n = 3)$	—	31
$1(m = 2, R = CH_2Ph) \quad 3(n = 4)$	15	—
$1(m = 2, R = CH_2Ph) \quad 3(n = 5)$	—	12
$1(m = 2, R = CH_2Ph) \quad 3(n = 6)$	17,5	—
$1(m = 2, R = CH_2Ph) \quad 3(n = 7)$	—	40,5
$1(m = 2, R = CH_2Ph) \quad 3(n = 8)$	24,5	—
$2(m = 3, R = CH_2CH_3) \quad 3(n = 4)$	—	21
$2(m = 3, R = CH_2CH_3) \quad 3(n = 6)$	—	15

(D'après A. Shanzer et coll., *J. Org. Chem.*, **50**, 5469, 1985.)

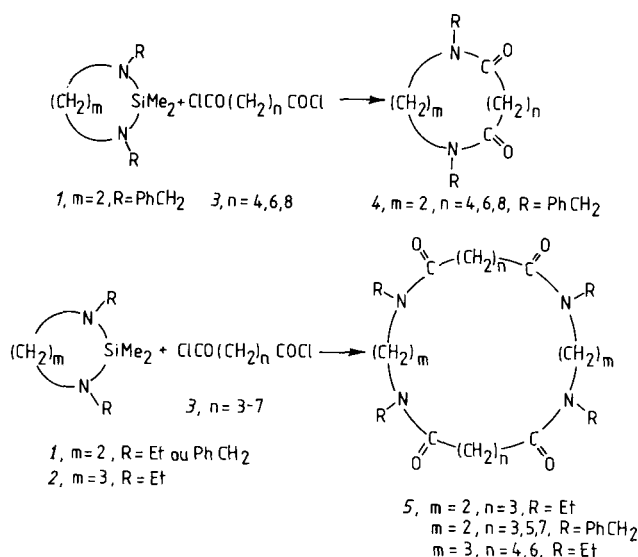


Figure 3.194 Formation de polylactames macrocycliques à partir de diazasilolidines (233).

impair (3, 5, 7) aux tétralactames. Ces derniers sont aussi obtenus pour $m = 3$ et n pair (4, 6).

3.7.4 Cyclopeptides

L'importance biologique de ces composés est largement connue (oxytocine, vasopressine, cyclosporine, etc.) (234). Par ailleurs, les peptides cycliques synthétiques, du fait du nombre restreint de leurs conformations ont pu être étudiés en détail à l'aide de différentes techniques (RX, RMN, DC) (235). Ces connaissances ont alors pu être appliquées à l'étude conformationnelle de protéines naturelles plus complexes et contribuer à la connaissance des relations entre la structure et l'activité de ces substances (236).

La synthèse des cyclopeptides ne pose fondamentalement pas de problème particulier. Les principes généraux gouvernant la macrocyclisation, largement développés dans cette partie, sont applicables ici. La méthodologie (Fig. 3.195) consiste à construire la chaîne linéaire étape par étape pour aboutir au précurseur linéaire. A ce stade la partie acide est activée par les réactifs classiques de la synthèse peptidique tout en gardant, après élimination de Y , la partie amine protégée (par protonation). La réaction de cyclisation se produit par addition lente du produit activé dans un milieu basique (par exemple la pyridine).

Un ouvrage récent consacre une large part à la formation des cyclopeptides (237).

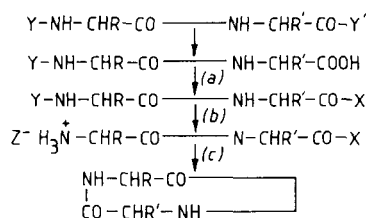


Figure 3.195 Schéma de synthèse de cyclopeptides : Y, Y' : groupes protecteurs ; X : groupe activant ; (a) activation du groupe carboxyle, (b) déprotection en milieu acide de la partie N-terminale, (c) cyclisation en milieu basique (libération de la fonction amine).

3.8 MACROCYCLES HYDROCARBONÉS

Parmi les composés comportant uniquement des atomes de carbone dans le squelette macrocyclique, citons d'abord les *annulènes* (238a). Une importante méthode de synthèse est le couplage oxydant d'un diacétylénique à l'aide de l'acétate de cuivre. Ainsi le couplage de l'hexadiyne-1,5 (Fig. 3.196a) conduit au trimère cyclique, *1*, qui, par réarrangement et hydrogénation contrôlée, donne *3*.

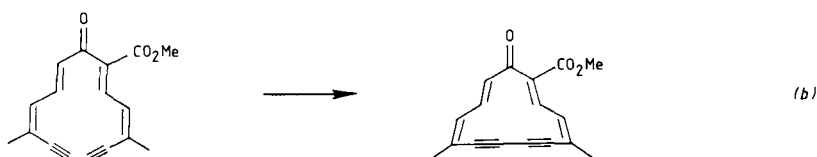
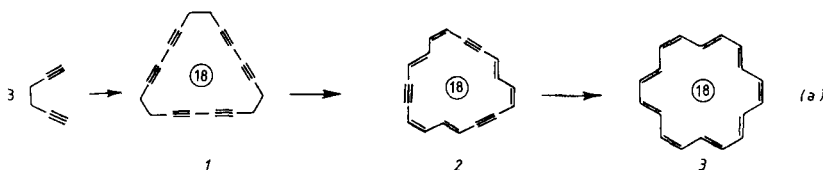


Figure 3.196 Formation de macrocycles par couplage oxydant de diacétyléniques ; (a) [18]-annulène, (b) bis-dihydro [13] annulénone (238).

Les [14]-, [16]-, [18]-, [22]-, [24]-annulènes ont pu être obtenus par ce procédé. Des annulènes incorporant des noyaux aromatiques (238b) ou des annulénones (238c) (Fig. 3.196b) ont aussi été synthétisés par cette méthode.

Une voie photochimique (Fig. 3.197) utilise au départ le dimère du cyclooctatétrène qui par irradiation fournit le [16]-annulène avec 60 % de rendement (239).

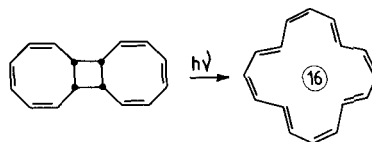


Figure 3.197 Synthèse d'annulène par voie photochimique (239).

Un groupe de substances naturelles de découverte récente et dont l'importance va croissant est celui des *cembranoïdes*. Le squelette de base de ces composés est un diterpène, le cembrène, dont le macrocycle contient 14 atomes de carbone (Fig. 3.198).

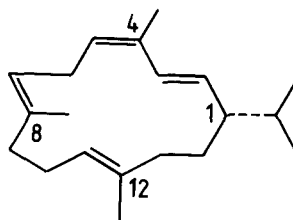
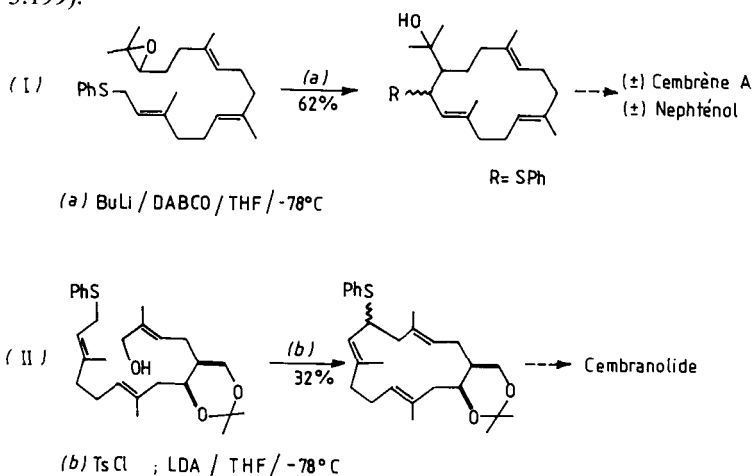


Figure 3.198 Structure du cembrène.

Les cembranoïdes se trouvent dans de nombreuses plantes terrestres et dans divers organismes marins (éponges, coraux) (240). L'intérêt qui leur est porté provient essentiellement de l'activité biologique qu'un grand nombre d'entre eux manifeste (241). La macrocyclisation par formation de liaison carbone-carbone que nous avons évoquée plus haut comme une possibilité de synthèse des macrolides, prend ici une importance cruciale et, ces dernières années, de grands progrès ont été réalisés dans cette voie. Une première possibilité est l'alkylation intramoléculaire de carbanions. C'est la méthode la plus souvent employée, nous l'illustrons par quelques exemples (Fig. 3.199).



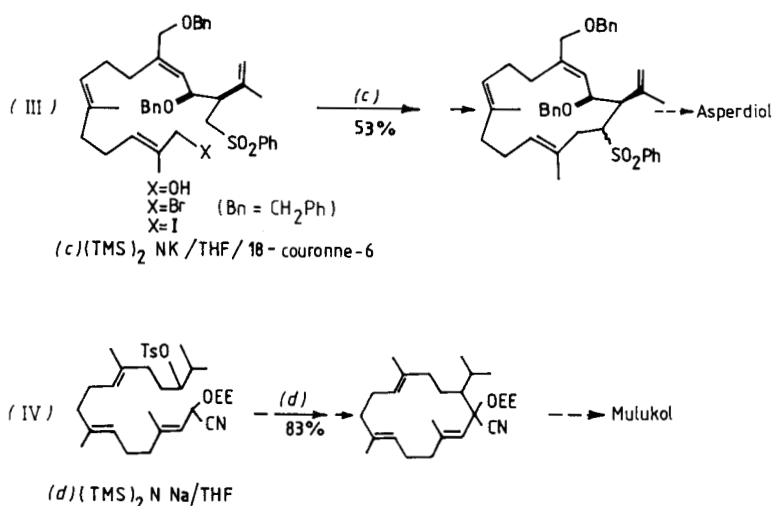


Figure 3.199 Synthèse de cembranoïdes par formation de liaison carbone-carbone (242-245).

On peut noter que les carbanions formés en α du soufre sont largement utilisés : I (242), II (243), III (244), le procédé IV générant un autre type de carbanion est particulièrement efficace (245).

De très nombreuses méthodes de couplage utilisent la fonction aldéhyde pour la formation de la liaison carbone-carbone. Un premier exemple est la cyclisation utilisant la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en opérant dans les conditions décrites par Masamune-Roush (LiCl, DBU, CH_3CN) (246, 247) (Fig. 3.200).

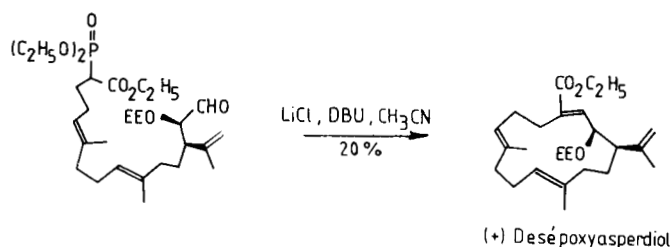


Figure 3.200 Macrocyclisation par la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. (DBU : diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7) (246).

Une autre méthode très élégante conduit aux cembranolidés par réaction entre un α -alkoxyallylstannane et un aldéhyde (248). Elle est l'adaptation à la macrocyclisation d'un procédé mis au point pour les systèmes acycliques et dont nous donnons le schéma de réaction (249) (Fig. 3.201).

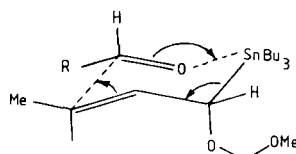
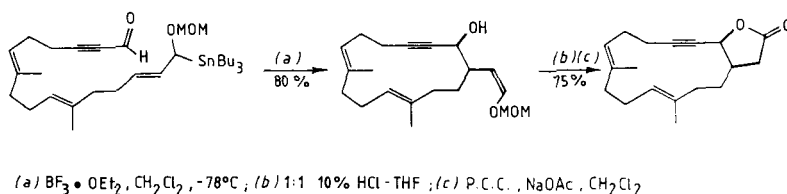


Figure 3.201 Synthèse d'un cembranolid à partir d'un α -alcoxyallylstannane et d'un aldéhyde. (P.C.C. : pyridinium chloro-chromate) (248).

Le rendement en produit cyclique est remarquable.

Le couplage entre un aldéhyde et un bromure allylique en présence de $\text{Cr}(\text{II})$ est une autre voie d'accès aux macrocycles (250) (Fig. 3.202).

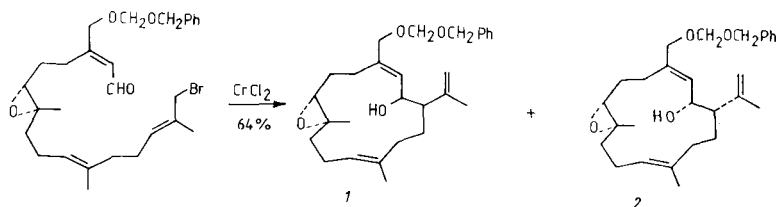


Figure 3.202 Cyclisation par couplage entre un aldéhyde et un bromure allylique en présence de $\text{Cr}(\text{II})$. Le rapport de formation 1 : 2 = 4 : 1, 1 étant le dérivé de l'asperdiol souhaité (250).

Un mécanisme possible pour cette réaction a été proposé (251).

Beaucoup d'autres méthodes de synthèse de cembranoïdes ont été décrites utilisant : — le couplage entre un chlorure d'acide et une double liaison en présence de SnCl_4 (252), — des méthodes de macro-expansion (253), — des réactions de contraction de cycles (254).

D'autres types de macrocycles ont été obtenus; par exemple par couplage d'un précurseur linéaire dicarbonylé aux extrémités (255) (Fig. 3.203) ou par réaction de Wittig intramoléculaire (256) (Fig. 3.204).

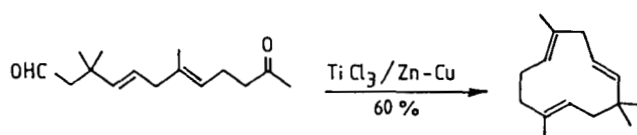


Figure 3.203 Formation de macrocycle par couplage d'un composé dicarbo-nylé (255).

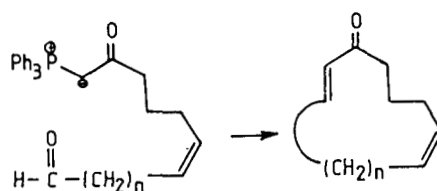


Figure 3.204 Formation de macrocycle par réaction de Wittig intramoléculaire (256).

Bibliographie de la première partie

1. K. Ziegler. *Methoden der Organischen Chemie* (Houben Weyl), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4/2, 1955, p. 729.
2. a) E.L. Eliel. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Mc Graw-Hill, New York, 1962, p. 188. b) A. Greenberg, J.F. Liebman. *Strained Organic Molecules*, Academic Press, New York 1978; J.F. Liebman, A. Greenberg, *Chem. Rev.*, **76**, 311, 1976.
3. L. Ruzicka, W. Brugger, M. Pfeiffer, H. Schinz, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta*, **9**, 499, 1926; L. Ruzicka, M. Stoll, H.W. Huyser, H.A. Boekennoogen, *ibid*, **13**, 1152, 1930.
4. K. Ziegler, R. Aurnhammer, *Ann.*, **513**, 43, 1934; K. Ziegler, W. Hechelhammer, *Ann.*, **528**, 114, 1937.
5. G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.*, **14**, 95, 1981; L. Mandolini, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **22**, 1, 1986.
6. M. Stoll, A. Rouvé, G. Stoll-Comte, *Helv. Chim. Acta*, **17**, 1289, 1934; M. Stoll, A. Rouvé, *ibid.*, **18**, 1087, 1935.
7. A.J. Kirby, *Advances in Physical Organic Chemistry*, **17**, 183, 1980, Academic Press.
8. C. Galli, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 251, 1982.
9. C. Galli, G. Illuminati, L. Mandolini, P. Tamborra, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2591, 1977.
10. J. Dale, *Tetrahedron*, **30**, 1683, 1974; *Israel J. Chem.*, **20**, 3, 1980.
11. K. Ziegler, H. Holl, *Ann.*, **528**, 143, 1937.
12. H. Stetter, J. Marx, *Ann.*, **607**, 59, 1957.
13. H.E. Simmons, C.H. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2428, 1968; C.H. Park, H.E. Simmons, *Ibid*, 2429, 2431, 1968.
14. B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, *Tetrahedron Letters*, 2885, 1969.
15. B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, J. Blanzat, *Tetrahedron*, **29**, 1629, 1973.
16. W. Baker, J.F.W. McOmie, W.D. Ollis, *J. Chem. Soc.*, 200, 1951.
17. G. Illuminati, L. Mandolini, B. Masci, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4960, 1975.
18. G. Illuminati, L. Mandolini, B. Masci, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1422, 1974.
19. a) L. Mandolini, B. Masci, S. Roelens, *J. Org. Chem.*, **42**, 3733, 1977.
b) P. Deslongchamps, *Aldrichimica Acta*, **17**, 59, 1984.
20. a) G. Borgen, J. Dale, *Acta Chem. Scand.*, **26**, 952, 1972. b) C. Galli, G. Giovannelli, G. Illuminati, L. Mandolini, *J. Org. Chem.*, **44**, 1258, 1979.
21. a) N. Kawamura, M. Miki, I. Ikeda, M. Okahara, *Tetrahedron Letters*, 535, 1979;
b) P.J. Hammond, P.D. Beer, C.D. Hall, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1161, 1983.
22. M.A. Winnik, *Acc. Chem. Res.*, **10**, 173, 1977.
23. M.A. Winnik, *Chem. Rev.*, **81**, 491, 1981.

24. J.F. Freimanis, J.J. Dregeris, L.E. Berzina, I.V. Turovsky, S.J. Bitte, L.M. Blynov, V.G. Rumyantsev, *Adv. Mol. Relaxation Processes*, **5**, 33, 1973.
25. H.A.H. Craenen, J.W. Verhoeven, Th. J. de Boer, *Tetrahedron*, **27**, 2561, 1971.
26. F. Hirayama, *J. Chem. Phys.*, **42**, 3163, 1965.
27. K. Zachariasse, W. Kühnle, *Zeitsch. Physikal. Chem. Neue Folge*, **101**, 267, 1976.
28. A.M. Halpern, M.W. Legenza, B.R. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5736, 1979.
29. J.H. Borkent, A.W.J. De Jong, J.W. Verhoeven, Th. J. De Boer, *Chem. Phys. Letters*, **57**, 530, 1978.
30. K. Shimada, M. Szwarc, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3313, 3321, 1975; Y. Shimozato, K. Shimada, M. Szwarc, *ibid.*, **97**, 5831, 5834, 1975; M. Sisido, K. Shimada, *ibid.*, **99**, 7785, 1977.
31. M.A. Winnik, C.K. Hsiao, *Chem. Phys. Letters*, **33**, 518, 1975.
32. A. Mar, M.A. Winnik, *Chem. Phys. Letters*, **77**, 73, 1981.
33. A. Mar, S. Fraser, M.A. Winnik, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4941, 1981.
34. P.J. Wagner, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 461, 1983.
35. G.J. Kavarnos, N.J. Turro, *Chem. Rev.*, **86**, 401, 1986.
36. M.A. Winnik, *Acc. Chem. Res.*, **18**, 73, 1985; J.A. Semlyen, *Cyclic Polymers*, Elsevier Applied Science Publ. London, 1986.
37. a) C.R. Eck, D.J. Hunter, T. Money, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 865, 1974; b) M.A. Winnik, D.S. Saunders, *ibid.*, 156, 1976.
38. G.K. Eigendorf, C.L. Ma, T. Money, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 561, 1976.
39. R. Breslow, *Chem. Soc. Rev.*, **1**, 553, 1972.
40. R. Breslow, M.A. Winnik, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3083, 1969; R. Breslow, J. Rothbard, F. Herman, M.L. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1213, 1978.
41. R. Breslow, P. Kalicky, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3540, 1971.
42. R. Breslow, S. Baldwin, T. Flechtner, P. Kalicky, S. Liu, W. Washburn, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3251, 1973.
43. R. Breslow, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 170, 1980.
44. R. Breslow, S.W. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 732, 1970.
45. G.A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4987, 1958; D.D. Tanner, P.B. Van Bostelen, *J. Org. Chem.*, **32**, 1517, 1967.
46. R. Breslow, R.J. Corcoran, J.A. Dale, S. Liu, P. Kalicky, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1973, 1974.
47. R. Breslow, R.J. Corcoran, B.B. Snider, R.J. Doll, P.L. Khanna, R. Kaleya, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 905, 1977.
48. R. Breslow, R.J. Corcoran, B.B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6791, 1974.
49. R. Breslow, B.B. Snider, R.J. Corcoran, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6792, 1974.
50. R. Breslow, R.L. Wife, D. Prezant, *Tetrahedron Letters*, 1925, 1976.
51. M.F. Czarniecki, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3675, 1979.
52. R. Breslow, R. Rajagopalan, J. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2905, 1981.
53. P. Ruggli, *Ann.*, **392**, 92, 1912; **399**, 174, 1913; **412**, 1, 1917.
54. G. Salomon, *Helv. Chim. Acta*, **17**, 851, 1934; **19**, 743, 1936.
55. L. Rossa, F. Vögtle, *Topics in Current Chemistry*, **113**, 1, 1983.
56. V. Prelog, L. Frenkiel, M. Kobelt, P. Barman, *Helv. Chim. Acta*, **30**, 1741, 1947.
57. M. Stoll, A. Rouvé, *Helv. Chim. Acta*, **30**, 1822, 1947.

58. A. Patchornik, M.A. Kraus, *Pure Appl. Chem.*, **43**, 503, 1975.
59. J.I. Crowley, H. Rapoport, *Acc. Chem. Res.*, **9**, 135, 1976.
60. a) C.C. Leznoff, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 327, 1978; *Chem. Soc. Rev.*, **3**, 65, 1974; b) C. Birr, *Aspects of the Merrifield Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin 1978, p. 3.
61. J.W. Hill, W.H. Carothers, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 5023, 5031; 5039; 1933; W.H. Carothers, J.W. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 5043, 1933.
62. E.W. Spanagel, W.H. Carothers, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 929, 1935.
63. U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid, *Angew. Chem.*, **89**, 899, 1977; A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, C. Heidelberger, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 1039, 1978.
64. U. Kramer, H. Schmid, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 811, 1979.
65. a) U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2317, 1979; b) U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 1342, 1978.
66. C. Jenny, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1807, 1981.
67. N.J. Leonard S. Swann Jr., J. Figueras Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4620, 1952; N.J. Leonard, S. Swann Jr., E.H. Mottus, *ibid.*, 6251.
68. H. Stetter, H. Spangenberg, *Ber*, **91**, 1982, 1958.
69. a) V. Bhat, R.C. Cookson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1123, 1981; b) R.C. Cookson, P.S. Ray, *Tetrahedron Letters*, **23**, 3521, 1982.
70. J.R. Mahajan, H.C. Araujo, *Synthesis*, 54, 1975 et 111, 1976.
71. J.R. Mahajan, G.A.L. Ferreira, H.C. Araujo, B.J. Nunes, *Synthesis*, 112, 1976.
72. Y. Ito, T. Sugaya, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8366, 1977.
73. K. Rühlmann, *Synthesis*, 236, 1971.
74. a) A. Shanzer, N. Shochet, D. Rabinovich, F. Frolow, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **19**, 326, 1980; b) A. Shanzer, J. Libman, F. Frolow, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 60, 1983.
75. A. Shanzer, N. Mayer-Shochet, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 176, 1980.
76. a) A. Shanzer, N. Mayer-Shochet, F. Frolow, D. Rabinovich, *J. Org. Chem.*, **46**, 4662, 1981; b) J.C. Pommier, J. Valade, *J. Organometal. Chem.*, **12**, 433, 1968; P.J. Smith, R.F.M. White, L. Smith, *ibid.*, **40**, 341, 1972; R.H. Herber, A. Shanzer, J. Libman, *Organometallics*, **3**, 586, 1984.
77. a) A. Shanzer, E. Berman, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 259, 1980; b) S. Lifson, C.E. Felder, A. Shanzer, J. Libman, *Synthesis of Macrocycles*, John Wiley and Sons, New York, 1987, p. 241.
78. A. Shanzer, J. Libman, F. Frolow, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7339, 1981.
79. a) A. Shanzer, J. Libman, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 846, 1983; b) S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron*, **41**, 643, 1985.
80. E. Schwartz, A. Shanzer, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 634, 1981.
81. A. Shanzer, E. Schwartz, *Tetrahedron Letters*, 5019, 1979.
82. H. Yamamoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6133, 1981.
83. N.F. Curtis, *Coordin. Chem. Rev.*, **3**, 3, 1968.
84. a) E.G. Jäger, *Z. Chem.*, **4**, 437, 1964; *ibid.*, **8**, 30, 392, 470, 1968; *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **364**, 177, 1969; b) M.C. Thompson, D.H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3651, 1964; c) L.F. Lindoy, D.H. Busch, *Inorg. Chem.*, **13**, 2494, 1974; D.H. Busch, *Helv. Chim. Acta, Fasc. Extraord.*, A. Werner, 174, 1967; *Coordination Chemistry of macrocyclic compounds*. Ed. G.A. Melson, Plenum Press, 1979.
85. F.A. L'Eplattenier, A. Pugin, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 917, 1975.

86. a) S.M. Nelson, C.V. Knox, M. McCann, M.G.B. Drew, *J. Chem. Soc., Dalton*, 1669, 1981; b) S.M. Nelson, *Inorg. Chim. Acta*, **62**, 39, 1982.
87. D.H. Cook, D.E. Fenton, M.G.B. Drew, S.G. McFall, S.M. Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton*, 446, 1977; M.G.B. Drew, A.H.B. Othman, S.G. McFall, P.D.A. McIlroy, S.M. Nelson, *ibid.*, 1173, 1977.
88. M.G.B. Drew, M. McCann, S.M. Nelson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 481, 1979.
89. M.G.B. Drew, M. McCann, S.M. Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton*, 1868, 1981.
90. M.G.B. Drew, A. Rodgers, M. McCann, S.M. Nelson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 415, 1978.
91. M.G.B. Drew, J. Nelson, S.M. Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton*, 1678, 1981.
92. M.G.B. Drew, J. Nelson, S.M. Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton*, 1685, 1981.
93. a) D. St. C. Black, C.H.B. Vanderzalm, A.J. Hartshorn, *Inorg. Nucl. Chem. Letters*, **12**, 657, 1976; b) C. Skötsch, E. Breitmaier, *Synthesis*, 680, 1978.
94. W.P. Schammel, K.S.B. Mertes, G.G. Christoph, D.H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1622, 1979; W.P. Schammel, L.L. Zimmer, D.H. Busch, *Inorg. Chem.*, **19**, 3159, 1980.
95. a) J.C. Stevens, P.J. Jackson, W.P. Schammel, G.G. Christoph, D.H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3283, 1980; b) J.C. Stevens, D.H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3285, 1980.
96. D.H. Busch, *Pure and Appl. Chem.*, **52**, 2477, 1980; D.H. Busch, C. Cairns, *Synthesis of Macrocycles, Progress in Macrocyclic Chemistry*, vol. 3, J. Wiley and Sons, New York, 1987, p. 1.
97. G. Schill, *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press, New York, 1971.
98. C.O. Dietrich-Buchecker, J.P. Sauvage, J.P. Kintzinger, *Tetrahedron Letters*, **24**, 5095, 1983; J.P. Sauvage, *Nouv. J. Chimie*, **9**, 299, 1985; C.O. Dietrich-Buchecker, J.P. Sauvage, *Chem. Rev.*, **87**, 795, 1987.
99. C.O. Dietrich-Buchecker, P.A. Marnot, J.P. Sauvage, *Tetrahedron Letters*, **23**, 5291, 1982.
100. M. Cesario, C.O. Dietrich-Buchecker, J. Guilhem, C. Pascard, J.P. Sauvage, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 244, 1985.
101. N. Calderon, *Acc. Chem. Res.*, **5**, 127, 1972.
102. R. Wolovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2132, 1970; D.A. Ben-Efraim, C. Batich, E. Wasserman, *ibid.*, 2133.
103. H. Fischer, K. Zeile, *Ann. Chem.*, **468**, 98, 1929.
104. A. Treibs, N. Häberle, *Ann. Chem.*, **718**, 183, 1968.
105. A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.*, **32**, 476, 1967.
106. F.R. Longo, E.J. Thorney, A.D. Adler, S. Dym, *J. Heterocycl. Chem.*, 1305, 1975.
107. H.J. Callot, A. Louati, M. Gross, *Angew. Chem., Intern. Ed. Engl.*, **21**, 285, 1982; *Bull. Soc. Chim. Fr.* II, 317, 1983.
108. D.O. Cheng, E. LeGoff, *Tetrahedron Letters*, 1469, 1977.
109. M.J. Broadhurst, R. Grigg, A.W. Johnson, *J. Chem. Soc., C*, 3681, 1971.
110. A. Ullman, J. Manassen, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6540, 1975.
111. M.J. Broadhurst, R. Grigg, A.W. Johnson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1480, 1969; 807, 1970; 23, 1969.
112. M.J. Broadhurst, R. Grigg, A.W. Johnson, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1124, 1972.
113. G.R. Newkome, J.D. Sauer, J.M. Roper, D.C. Hager, *Chem. Rev.*, **77**, 513, 1977.

114. A. Baeyer, *Ber.*, **19**, 2184, 1886.
115. W.H. Brown, B.J. Hutchinson, M.H. MacKinnon, *Canad. J. Chem.*, **49**, 4017, 1971.
116. a) J.C. Lalloz, J.M. Lehn; b) J.C. Lalloz, J.M. Lehn, A.K. Willard; c) M. Cesario, C. Pascard. Résultats non publiés.
117. W.H. Brown, W.N. French, *Canad. J. Chem.*, **36**, 537, 1958.
118. M. Chastrette, F. Chastrette, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 534, 1973.
119. A.J. Rest, S.A. Smith, I.D. Tyler, *Inorg. Chim. Acta*, **16**, L1, 1976.
120. M. de Souza Healy, A.J. Rest, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 149, 1981; *J. Chem. Soc., Perkin, I*, 973, 1985.
121. M. Ahmed, O. Meth-Cohn, *Tetrahedron Letters*, 1493, 1969.
122. M. Ahmed, O. Meth-Cohn, *J. Chem. Soc., C*, 2104, 1971.
123. T. Kauffmann, H.H. Kniese, *Tetrahedron Letters*, 4043, 1973.
124. W.H. Brown, W.N. French, *Canad. J. Chem.*, **36**, 371, 1958.
125. A.G.S. Högberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6046, 1980.
126. A. Zinke, R. Kretz, E. Leggewie, K. Hössinger, *Monatsh. Chem.*, **83**, 1213, 1952; J.W. Cornforth, P. D'Arcy Hart, G.A. Nicholls, R.J.W. Rees, J.A. Stock, *Brit. J. Pharmacol.*, **10**, 73, 1955; B.T. Hayes, R.F. Hunter, *Chem. Ind.*, 193, 1956.
127. C.D. Gutsche, B. Dhawan, K.H. No, R. Muthukrishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3782, 1981; C.D. Gutsche, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 161, 1983; *Topics in Current Chemistry*, **123**, 1, 1984.
128. a) G.D. Andreetti, R. Ungaro, A. Pochini, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 533, 1981; b) G.D. Andreetti, R. Ungaro, A. Pochini, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1005, 1979; C. Rizzoli, G.D. Andreetti, R. Ungaro, A. Pochini, *J. Mol. Struct.*, **82**, 133, 1982.
129. a) G.M. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **107**, 267, 1915; b) H. Erdtman, F. Haglid, R. Ryhage, *Acta Chem. Scand.*, **18**, 1249, 1964.
130. a) A.S. Lindsey, *J. Chem. Soc.*, 1685, 1965; b) J.D. White, B.D. Gesner, *Tetrahedron Letters*, 1591, 1968; c) A. Collet, J. Jacques, *ibid*, 1265, 1978.
131. a) A. Collet, *Inclusion Compounds*, vol. 2, Eds J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. MacNicol, Academic Press, 1984, p. 97. b) J. Gabard, A. Collet, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1137, 1981.
132. J. Canceill, M. Cesario, A. Collet, J. Guilhem, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 361, 1985; J. Canceill, M. Cesario, A. Collet, J. Guilhem, C. Riche, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 339, 1986; J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4230, 1986.
133. D.J. Cram, *Science*, **219**, 1177, 1983.
134. J.R. Moran, S. Karbach, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5826, 1982.
135. R.C. Helgeson, M. Lauer, D.J. Cram, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 101, 1983.
136. D.J. Cram, T. Kaneda, R.C. Helgeson, G.M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6752, 1979; K.N. Trueblood, C.B. Knobler, E. Maverick, R.C. Helgeson, S.B. Brown, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5594, 1981; D.J. Cram, K.N. Trueblood, *Topics in Current Chemistry*, **98**, 43, 1981.
137. D.J. Cram, I.B. Dicker, M. Lauer, C.B. Knobler, K.N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7150, 1984; K.D. Stewart, M. Miesch, C.B. Knobler, E.F. Maverick, D.J. Cram, *J. Org. Chem.*, **51**, 4327, 1986; S.P. Artz, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2160, 1984; D.J. Cram, M. deGrandpre, C.B. Knobler, K.N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3286, 1984.

138. C.J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2495, 7017, 1967.
139. J.S. Bradshaw, P.E. Stott, *Tetrahedron*, **36**, 461, 1980; J.J. Christensen, D.J. Eatough, R.M. Izatt, *Chem. Rev.*, **74**, 351, 1974; R.M. Izatt, J.J. Christensen, (Eds). *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*, Academic Press, New York, 1978; G.W. Gokel, S.H. Korzeniowski. *Macrocyclic Polyether Synthesis*, Springer Verlag, Berlin, 1982.
140. D.H. Busch, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 392, 1978.
141. B. Dietrich, *Inclusion Compounds*, vol. 2, Eds J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. MacNicol, Academic Press, 1984, p. 337.; E. Kimura, *Topics in Current Chemistry*, **128**, 113, 1985; F. Vögtle, H. Sieger, W.M. Müller. *Host Guest Complex Chemistry Macrocycles*, Eds F. Vögtle, E. Weber, Springer Verlag, Berlin 1985, p. 319; J.L. Pierre, P. Baret, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 367, 1983.
142. F. Vögtle, E. Weber, *Kontakte Merck*, 11, 1977.
143. R.H. Mitchell, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1547, 1974; V. Boekelheide, P.H. Anderson, T.A. Hylton, *ibid.*, 1558; S.A. Sherrod, R.L. da Costa, R.A. Barnes, V. Boekelheide, *ibid.*, 1565; V. Boekelheide, *Topics in Current Chemistry*, **113**, 87, 1983; E. Block, *Aldrichimica Acta*, **11**, 51, 1978.
144. H. Christol, H.J. Cristau, F. Fallouh, P. Hullot, *Tetrahedron Letters*, 2591, 1979; H.J. Cristau, L. Chiche, F. Fallouh, P. Hullot, G. Renard, H. Christol, *Nouv. J. Chimie*, **8**, 191, 1984; M. Ciampolini, N. Nardi, P.L. Orioli, S. Mangani, F. Zanobini, *J. Chem. Soc., Dalton*, 1425, 1985.
145. J. Ennen, T. Kauffmann, *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, **20**, 118, 1981; *Tetrahedron Letters*, 5035, 1981.
146. M. Newcomb, M.T. Blanda, Y. Azuma, T.J. Delord, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1159, 1984.
147. G.W. Gokel, D.M. Dishong, C.J. Diamond, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1053, 1980.
148. J.M. Timko, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7159, 1974; J.M. Timko, R.C. Helgeson, M. Newcomb, G.W. Gokel, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7097, 1974.
149. G.R. Newkome, A. Nayak, M.G. Sorci, W.H. Benton, *J. Org. Chem.*, **44**, 3812, 1979.
150. V.K. Majestic, G.R. Newkome, *Topics in Current Chemistry*, **106**, 79, 1982.
151. F. Wudl, F. Gaeta, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 107, 1972.
152. J.A. Haslegrave, J.F. Stoddart, D.J. Thompson, *Tetrahedron Letters*, 2279, 1979; J.F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.*, **8**, 85, 1979.
153. D.A. Laidler, J.F. Stoddart, J.B. Wolstenholme, *Tetrahedron Letters*, 465, 1979; J.F. Stoddart, *Bioenergetics and Thermodynamics : Model Systems*, A. Braibanti Ed. D. Reidel, 1980, p. 43.
154. a) W. Hain, R. Lehnert, H. Röttele, G. Schröder, *Tetrahedron Letters*, 625, 1978; L. Töke, L. Fenichel, P. Bako, J. Szejtli, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **98**, 357, 1978; b) P. Bako, L. Fenichel, L. Töke, M. Czugler, *Ann.*, 1163, 1981.
155. D.G. Andrews, P.R. Ashton, D.A. Laidler, J.F. Stoddart, J.B. Wolstenholme, *Tetrahedron Letters*, 2629, 1979.
156. J.M. Girodeau, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, *Angew. Chem., Intern. Ed. Engl.*, **14**, 764, 1975; J.P. Behr, J.M. Girodeau, R.C. Hayward, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 2096, 1980.
157. H.O. Kalinowski, D. Seebach, G. Crass, *Angew. Chem.*, **87**, 812, 1975.

158. L.A. Frederick, T.M. Fyles, N.P. Gurprasad, D.M. Whitfield, *Canad. J. Chem.*, **59**, 1724, 1981; L.M. Dulyea, T.M. Fyles, D.W. Whitfield, *Canad. J. Chem.*, **62**, 498, 1984; T.M. Fyles, D.M. Whitfield, *Canad. J. Chem.*, **62**, 507, 1984.
159. a) J. Dale, G. Borgen, K. Daasvatn, *Acta Chem. Scand.*, **B28**, 378, 1974; b) J. Dale, K. Daasvatn, *Acta Chem. Scand.*, **B34**, 327, 1980; c) J. Dale, K. Daasvatn, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 295, 1976.
160. L. Mandolini, B. Masci, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7709, 1977.
161. G. Ercolani, L. Mandolini, B. Masci, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2780, 1981.
162. B.R. Bowsher, A.J. Rest, *Inorg. Chim. Acta*, **45**, L5, 1980.
163. B.R. Bowsher, A.J. Rest, *Inorg. Chim. Acta*, **53**, L175, 1981.
164. J.P. Desvergne, H. Bouas-Laurent, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 403, 1978.
165. a) A. Samat, J. Elguero, J. Metzger, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1182, 1979; b) A. Samat, M.E.M. Bibout, M. Chanon, *Nouv. J. Chimie*, **6**, 483, 1982; c) A. Samat, M.E.M. Bibout, J. Elguero, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1717, 1985.
166. W.H. Kruizinga, R.M. Kellog, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 286, 1979; *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5183, 1981.
167. B. Klier, L. Rossa, F. Vögtle, *Kontakte Merck*, **3**, 1984.
168. T. Shono, O. Ishige, H. Uyama, S. Kashimura, *J. Org. Chem.*, **51**, 546, 1986.
169. a) T. Mukaiyama, *Angew. Chem., Intern. Ed. Engl.*, **15**, 94, 1976; b) T. Mukaiyama, R. Matsueda, H. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **43**, 1271, 1970.
170. E.J. Corey, K.C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5614, 1974.
171. E.J. Corey, K.C. Nicolaou, L.S. Melvin Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 653, 1975.
172. E.J. Corey, K.C. Nicolaou, L.S. Melvin Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 654, 1975.
173. H. Gerlach, A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 2661, 1974.
174. H. Gerlach, H. Wetter, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 2306, 1974.
175. H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, S. Servi, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 2036, 1975.
176. J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak, U. Schmidt, *Tetrahedron Letters*, 3391, 1975.
177. U. Schmidt, J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak, *Chem. Ber.*, **109**, 2628, 1976.
178. J. Gombos, E. Haslinger, U. Schmidt, *Chem. Ber.*, **109**, 2645, 1976.
179. H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 755, 1976.
180. E.J. Corey, D.J. Brunelle, *Tetrahedron Letters*, 3409, 1976.
181. S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3515, 1975.
182. S. Masamune, C.U. Kim, K.E. Wilson, G.O. Spessard, P.E. Georghiou, G.S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3512, 1975; S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3513, 1975.
183. S. Masamune, Y. Hayase, W. Schilling, W.K. Chan, G.S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6756, 1977.
184. T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Letters*, 49, 1976.
185. T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Kikuchi, *Chem. Letters*, 441, 1977.
186. K. Narasaka, K. Maruyama, T. Mukaiyama, *Chem. Letters*, 885, 1978.
187. T. Mukaiyama, *Angew. Chem., Intern. Ed. Engl.*, **18**, 707, 1979.
188. K. Steliou, A. Szczygielska-Nowosielska, A. Favre, M.A. Poupart, S. Hanessian, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7578, 1980.
189. K. Steliou, M.A. Poupart, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7130, 1983.
190. U. Schmidt, M. Dietsche, *Angew. Chem., Intern. Ed. Engl.*, **20**, 771, 1981.
191. T. Fujisawa, T. Mori, K. Fukumoto, T. Sato, *Chem. Letters*, 1891, 1982.

192. B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem., Intern. Ed. Engl.*, **17**, 522, 1978.
193. E.P. Boden, G.E. Keck, *J. Org. Chem.*, **50**, 2394, 1985.
194. T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Letters*, 2455, 1976.
195. Y. Fukuyama, C.L. Kirkemo, J.D. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 646, 1977.
196. N. Taniguchi, H. Kinoshita, K. Inomata, H. Kotake, *Chem. Letters*, 1347, 1984.
197. W.H. Rastetter, D.P. Phillion, *Tetrahedron Letters*, 1469, 1979.
198. W.H. Rastetter, D.P. Phillion, *J. Org. Chem.*, **46**, 3204, 1981.
199. W.H. Rastetter, D.P. Phillion, *J. Org. Chem.*, **46**, 3209, 1981.
200. E.J. Corey, D.J. Brunelle, K.C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7359, 1977.
201. M. Okada, H. Sumitomo, I. Tajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4013, 1979; M. Okada, H. Sumitomo, M. Atsumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2101, 1984.
202. a) S.L. Regen, *Angew. Chem., Intern. Ed. Engl.*, **18**, 421, 1979; *Nouv. J. Chimie* **6**, 629, 1982; b) S.L. Regen, Y. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2064, 1982.
203. a) R.J. Gallo, M. Makosza, H.J.M. Dou, P. Hassanally, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **36**, 175, 1984; b) Y. Kimura, S.L. Regen, *J. Org. Chem.*, **48**, 1533, 1983.
204. S. Mohanraj, W.T. Ford, *J. Org. Chem.*, **50**, 1616, 1985.
205. B.M. Trost, T.R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4743, 1980.
206. E.J. Corey, E.K.W. Wat, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2757, 1967; E.J. Corey, P. Helquist, *Tetrahedron Letters*, 4091, 1975.
207. E.J. Corey, H.A. Kirst, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 667, 1972.
208. D.C. Billington, *Chem. Soc. Rev.*, **14**, 93, 1985.
209. B.M. Trost, T.R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3867, 1977; B.M. Trost, *Pure and Appl. Chem.*, **51**, 787, 1979; B.M. Trost, *Tetrahedron*, **33**, 2615, 1977.
210. B.M. Trost, G.A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5969, 1981; J. Tsuji, H. Kataoka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Letters*, 2575, 1981; B.M. Trost, R.W. Warner, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5940, 1983; B.M. Trost, *Aldrichimica Acta*, **14**, 43, 1981.
211. D. Bichan, M. Winnik, *Tetrahedron Letters*, 3857, 1974.
212. L.D. Bergelson, J.G. Molotkovsky, M.M. Shemyakin, *Chem. and Ind.*, 558, 1960.
213. J. Carnduff, G. Eglinton, W. McCrae, R.A. Raphael, *Chem. and Ind.*, 559, 1960.
214. K.C. Nicolaou, *Tetrahedron*, **33**, 683, 1977; S. Masamune, *Aldrichimica Acta*, **11**, 23, 1978.
215. T.G. Back, *Tetrahedron*, **33**, 3041, 1977.
216. B.B. Jarvis, E.P. Mazzola, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 388, 1982.
217. P.G. McDougal, N.R. Schmuff, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, **47**, 153, 1985.
218. B.H. Lipshutz, H. Kotsuki, W. Lew, *Tetrahedron Letters*, **27**, 4825, 1986; B.M. Trost, P. Metz, J.T. Hane, *Tetrahedron Letters*, **27**, 5691, 5695, 1986.
219. Y. Tor, J. Libman, F. Frolow, H.E. Gottlieb, R. Lazar, A. Shanzer, *J. Org. Chem.*, **50**, 5476, 1985.
220. M.M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. Johne, I. Kompis, F. Schneider, H.J. Veith, M. Hesse, H. Schmid, *Pure and Applied Chem.*, **33**, 81, 1973.
221. B. Ganem, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 290, 1982.
222. F. Schneider, K. Bernauer, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 434, 1974.
223. E. Wälichli-Schaer, C.H. Eugster, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 928, 1978.

224. C. Poupat, *Tetrahedron Letters*, 1669, 1976.
225. M.J. Humora, D.E. Seitz, J. Quick, *Tetrahedron Letters*, 3971, 1980.
226. Y. Nagao, K. Seno, K. Kawabata, T. Miyasaka, S. Takao, E. Fujita, *Tetrahedron Letters*, 841, 1980.
227. Y. Nagao, K. Seno, T. Miyasaka, E. Fujita, *Chem. Letters*, 159, 1980.
228. Y. Nagao, K. Seno, E. Fujita, *Tetrahedron Letters*, 4931, 1980; Y. Nagao, S. Takao, T. Miyasaka, E. Fujita, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 286, 1981; E. Fujita, *Pure and Appl. Chem.*, **53**, 1141, 1981.
229. S.M. Weinreb, *Acc. Chem. Res.*, **18**, 16, 1985.
230. K.L. Rinehart Jr., *Acc. Chem. Res.*, **5**, 57, 1972; K.L. Rinehart Jr., L.S. Shield, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, **33**, 231, 1976; W. Wehrli, *Topics in Current Chemistry*, **72**, 21, 1977.
231. E.J. Corey, D.A. Clark, *Tetrahedron Letters*, 2045, 1980.
232. Y. Kishi, *Pure and Appl. Chem.*, **53**, 1163, 1981.
233. E. Schwartz, H.E. Gottlieb, F. Frolow, A. Shanzer, *J. Org. Chem.*, **50**, 5469, 1985.
234. G. Schmidt, *Topics in Current Chemistry*, **136**, 109, 1986.
235. C.M. Deber, V. Madison, E.R. Blout, *Acc. Chem. Res.*, **9**, 106, 1976.
236. H. Kessler, *Angew., Chem. Intern. Ed. Engl.*, **21**, 512, 1982.
237. M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1984, p. 217.
238. a) F. Sondheimer, *Acc. Chem. Res.*, **5**, 81, 1972; b) N. Darby, T.M. Cresp, F. Sondheimer, *J. Org. Chem.*, **42**, 1960, 1977; c) V.K. Sharma, H. Shahriari-Zavareh, P.J. Garratt, F. Sondheimer, *J. Org. Chem.*, **48**, 2379, 1983.
239. G. Schröder, J.F.M. Oth, *Tetrahedron Letters*, 4083, 1966.
240. A.J. Weinheimer, C.W.J. Chang, J.A. Matson, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, **36**, 285, 1979.
241. Y. Kashman, A. Groweiss, S. Carmely, Z. Kinamoni, D. Czarkie, M. Rotem, *Pure and Appl. Chem.*, **54**, 1995, 1982; H.C. Krebs, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, **49**, 151, 1986.
242. M. Kodama, Y. Matsuki, S. Itô, *Tetrahedron Letters*, 3065, 1975; K. Shimada, M. Kodama, S. Itô, *Tetrahedron Letters*, 4275, 1981.
243. W.G. Dauben, R.K. Saugier, I. Fleischhauer, *J. Org. Chem.*, **50**, 3767, 1985.
244. J.A. Marshall, D.G. Cleary, *J. Org. Chem.*, **51**, 858, 1986.
245. T. Takahashi, H. Nemeto, J. Tsuji, I. Miura, *Tetrahedron Letters*, 3485, 1983.
246. M.A. Tius, A.H. Fauq, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1035, 1986.
247. M.A. Blanchette, W. Choy, J.T. Davis, A.P. Essendorf, S. Masamune, W.R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Letters*, 2183, 1984.
248. J.A. Marshall, B.S. DeHoff, S.L. Crooks, *Tetrahedron Letters*, 527, 1987.
249. A.J. Pratt, E.J. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1115, 1982.
250. W.C. Still, D. Mobilio, *J. Org. Chem.*, **48**, 4785, 1983.
251. C.T. Buse, C.H. Heathcock, *Tetrahedron Letters*, 1685, 1978.
252. T. Kato, M. Suzuki, T. Kobayashi, B.P. Moore, *J. Org. Chem.*, **45**, 1126, 1980.
253. P.A. Wender, D.A. Holt, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 7771, 1985.
254. J.A. Marshall, T.M. Jenson, B.S. DeHoff, *J. Org. Chem.*, **51**, 4316, 1986.
255. J.E. McMurry, J.R. Matz, *Tetrahedron Letters*, 2723, 1982.
256. H.J. Bestmann, H. Lütke, *Tetrahedron Letters*, 1707, 1984.

DEUXIÈME PARTIE

Complexes macrocycliques
Cryptates

Introduction

La complexation sélective par des macrocycles naturels ou synthétiques implique la reconnaissance de substrats sphériques, cations alcalins et alcalino-terreux, par des récepteurs moléculaires macrocycliques et macrobicycliques. Deux aspects de ce thème seront particulièrement développés :

- une analyse de la chimie des récepteurs des substrats les plus simples, c'est-à-dire une analyse de la *reconnaissance sphérique*.
- une discussion de la chimie de coordination des *cations alcalins* et de ses applications.

En outre cette étude conduit à examiner des espèces et des processus chimiques très variés et fondamentaux tels que :

- la désolvatation et la coordination des ions;
- la thermodynamique et la cinétique de complexation;
- la stabilité et la sélectivité de la complexation;
- les échanges de ligands;
- la protection et la modification des propriétés du cation etc.

La chimie des complexes macrocycliques des cations alcalins s'est énormément développée depuis la fin des années soixante en raison de la découverte, d'une part, de l'aptitude d'antibiotiques macrocycliques à transporter ces ions (1), et, d'autre part, des fortes propriétés complexantes manifestées par les polyéthers macrocycliques de type « couronne » (2).

Les cations alcalins sont des espèces sphériques portant une charge positive, et la reconnaissance de ces espèces consiste à sélectionner une sphère parmi une collection de sphères de rayons différents (Fig. 1.1).

Ces cations sont caractérisés par leur rayon ionique, leur charge et leur densité de charge, leur polarisabilité, leur énergie de solvatation et les potentiels d'ionisation des métaux correspondants.

RECONNAISSANCE D'ESPECES SPHERIQUES


 sélectionner une sphère parmi
une collection de sphères de
rayons différents


 Les CATIONS ALCALINS : espèces sphériques portant une charge électrique positive

				
Li⁺	Na⁺	K⁺	Rb⁺	Cs⁺
Lithium	Sodium	Potassium	Rubidium	Césium
Rayon : 0,78	0,98	1,33	1,49	1,65 Å


 CHIMIE DE COORDINATION DES CATIONS ALCALINS

COMPLEXATION : — SELECTION → cavité sphérique de taille adéquate

— LIAISON → tapissée de sites d'interaction polaires

Figure 1.1 Reconnaissance des cations alcalins.

CHAPITRE 1

Complexes macrocycliques synthétiques

La complexation des cations est régie par la chimie de coordination. La sélection du cation est assurée par une cavité de taille adéquate et sa liaison avec le macrocycle est réalisée grâce à la présence de sites d'interaction polaires qui tapissent la cavité.

1.1 COMPLÉMENTARITÉ CAVITÉ-CATION

La complémentarité entre la cavité macrocyclique (forme, taille, nombre de sites de liaison) et le substrat cationique détermine le type de complexe.

1.1.1 Conformation du macrocycle

On peut envisager deux situations extrêmes.

a) Complémentarité de type « clé » et « serrure »

Dans ce cas, la taille du cation et celle de la cavité préformée du macrocycle sont très proches; le cation se place au centre de la cavité. Cation et cavité se correspondent comme une clé à sa serrure, suivant l'image proposée par Emil Fischer. Cependant, le cation reste accessible par les deux

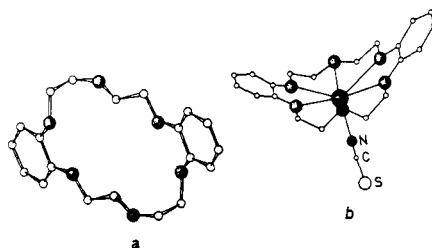


Figure 1.2 Structure cristalline et conformation de la dibenzo-18-couronne-6 libre (a) et de son complexe avec le thiocyanate de rubidium (b). [D'après M.R. Truter et coll., *J. Chem. Soc. B*, 1544, 1970, (3)].

faces du macrocycle, ce qui conduit à la formation d'une paire d'ions. Il en est ainsi pour le complexe de la dibenzo-18-couronne-6 avec le sulfocyanure de rubidium (Fig. 1.2). Le sulfocyanure est lié à Rb^+ par son site le plus chargé, l'atome d'azote (3).

Le complexe ternaire cristallin dibenzo-18-couronne-6 / iodure de potassium/thiourée a une structure polymérique (4) (Fig. 1.3). Dans ce « super-complexe », la paire d'ions est conservée entre I^- et K^+ , et l'anion I^- sert de pont entre le cation K^+ et la chaîne de molécules de thiourée.

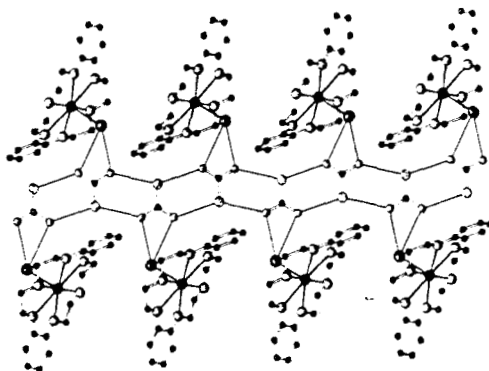


Figure 1.3 Structure du « super-complexe » ternaire entre la dibenzo-18-couronne-6, l'iodure de potassium et la thiourée. [D'après W. Saenger et coll., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **20**, 1045, 1981, (4)].

b) Ajustement induit

Dans ce cas, le cation réorganise fortement le macrocycle trop grand, avec formation d'une cavité induite. Ainsi, dans le complexe de la dibenzo-30-couronne-10 avec l'iodure de potassium, le ligand s'enroule autour du cation en formant une cavité tridimensionnelle (Fig. 1.4b), et la conformation est alors complètement différente de celle du ligand libre (Fig. 1.4a). Il ne se forme pas de paire d'ions (5).

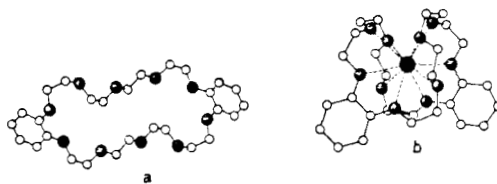


Figure 1.4 Structure cristalline et conformation de la dibenzo-30-couronne-10 (a) et de son complexe avec l'iodure de potassium (b). [D'après M.R. Truter et coll., *J. Chem. Soc., Perkin II*, 345, 1972, (5)].

Dans les complexes que ce ligand forme avec RbSCN (6) ou KSCN (7) les mêmes modifications conformationnelles sont observées.

Le changement de conformation a un effet sur la stabilité et la sélectivité de la complexation :

La couronne 18-O-6 a un centre de symétrie et la conformation du cycle est approximativement décrite, selon Prelog et coll. (8a) en termes de (ap,ap,ap),(ap,+sc,ap) et (ap,-sc,+sc) pour les 3 unités non équivalentes -O-CH₂-CH₂-O- (8b) (Fig. 1.5 et 1.6c).

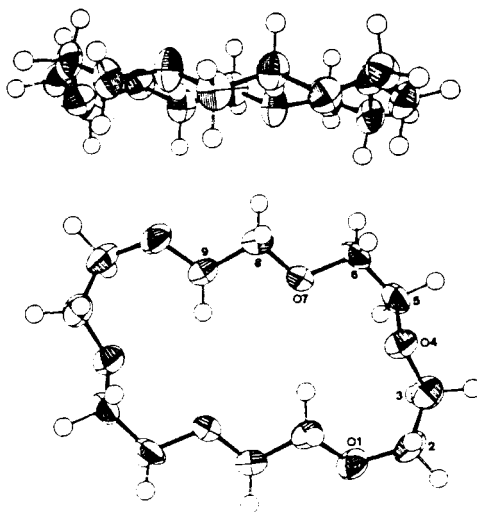


Figure 1.5 Structure cristalline de la 18-couronne-6, vues parallèle et perpendiculaire au plan moyen. [D'après J.D. Dunitz et coll., *Acta Cryst.* **B30**, 2739, 1974, (8b)].

Le complexe de cet hexaéther avec KSCN a une symétrie approximativement D_{3d} (9) (Fig. 1.6a), alors que dans le complexe moléculaire avec le benzènesulfonamide, la conformation de l'hexaéther est biangulaire centrosymétrique (Fig. 1.6b) (10, 11).

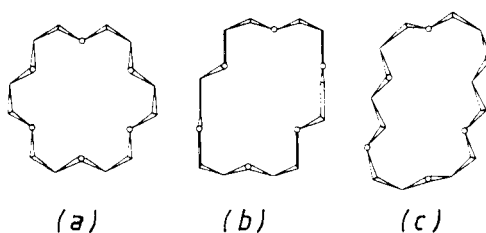


Figure 1.6 Structures cristallines des complexes de la 18-couronne-6 avec le thiocyanate de rubidium (a), avec le benzènesulfonamide (b), et du ligand libre (c). [D'après P. Groth, *Acta Chem. Scand.* **A36**, 109, 1982, (11)]. (Note : les substrats ne sont pas représentés dans (a) et (b)).

Ces modifications de conformation lors de la complexation entraînent une diminution de stabilité et soit une augmentation, soit une diminution de sélectivité.

1.1.2 Tailles relatives du cation et de la cavité

a) *Cation* > *cavité*

Avec le pentaéther cyclique 15-O-5, deux types de complexes sont observés suivant la taille du cation :

— le cation Na^+ et la cavité sont complémentaires, d'où la formation d'un complexe 1/1. Celui-ci cristallise avec une molécule d'eau; le cation, situé un peu au-dessus du plan de la cavité, est coordonné par les 5 atomes d'oxygène du macrocycle et une molécule d'eau (W) (Fig. 1.7). Celle-ci forme une liaison hydrogène avec l'anion I^- (12).

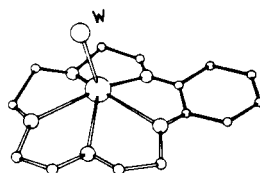


Figure 1.7 Structure du complexe benzo-15-couronne-5/ $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$, montrant l'arrangement en pyramide pentagonale des atomes d'oxygène autour du cation sodium. [D'après M.R. Truter et coll., *J. Chem. Soc., Perkin II*, 341, 1972, (12)].

— le cation K^+ est trop gros pour la cavité, et il se forme alors un complexe 2/1 de type sandwich (13) (Fig. 1.8). Il n'y a pas d'interaction entre l'anion I^- et le cation complexé.

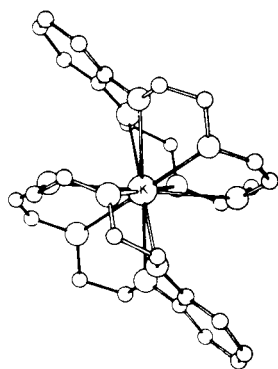


Figure 1.8 Structure du complexe 2/1 de la benzo-15-couronne-5 avec l'iodure de potassium. [D'après M.R. Truter et coll., *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1818, 1972, (13)].

Le complexe de Na^+ avec la couronne 12-O-4 est également de type sandwich. Le cation est trop gros pour la cavité et deux ligands remplacent la couche de solvation (Fig. 1.9) ce qui conduit à une octacoordination du cation (14). Quelle que soit la nature du contre-ion, Cl^- (14a), OH^- (14b), ClO_4^- (14c), aucune interaction entre le cation et l'anion n'est observée.

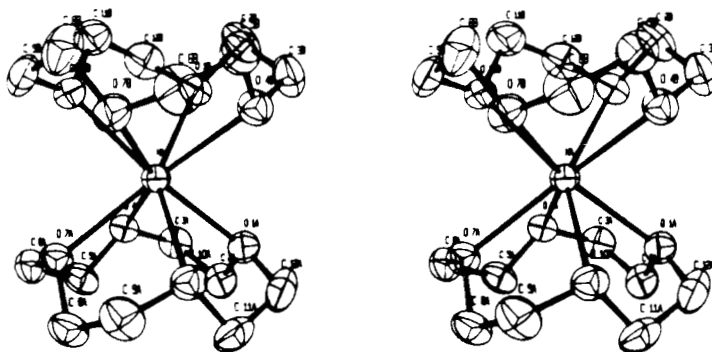


Figure 1.9 Structure cristalline du complexe 2/1 de la 12-couronne-4 avec le cation sodium. [D'après F.P. van Remoortere et coll., *Inorg. Chem.*, **13**, 2826, 1974, (vue stéréoscopique) (14b)].

Le cation Cs^+ forme avec la dibenzo-18-O-6 un complexe de stoechiométrie 1/1, « dimère sandwich », où les cations externes sont pontés par les anions (15) (Fig. 1.10).

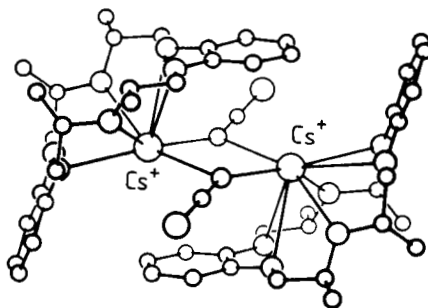


Figure 1.10 Structure dimérique du complexe de la dibenzo-18-couronne-6 avec le thiocyanate de césium. [D'après M.R. Truter, *Structure and Bonding*, **16**, 71, 1973, (15)].

La proximité des ligands dans un dimère ou dans un polymère favorise la formation d'espèces de type sandwich, et donne lieu à des effets particuliers de complexation et de sélectivité. Ainsi, l'étude de la complexation de picrates de cations par divers bis-polyéthers macrocycliques (Fig. 1.11) montre que ceux-ci sont de bien meilleurs agents de complexation de K^+ et NH_4^+ que les ligands monocycliques comparables (16). Le système de la

figure 1.11a, ayant cinq atomes entre les deux fonctions ester, forme les complexes les plus stables avec ces deux cations. La figure 1.11b donne une représentation schématique d'un complexe de ce type.

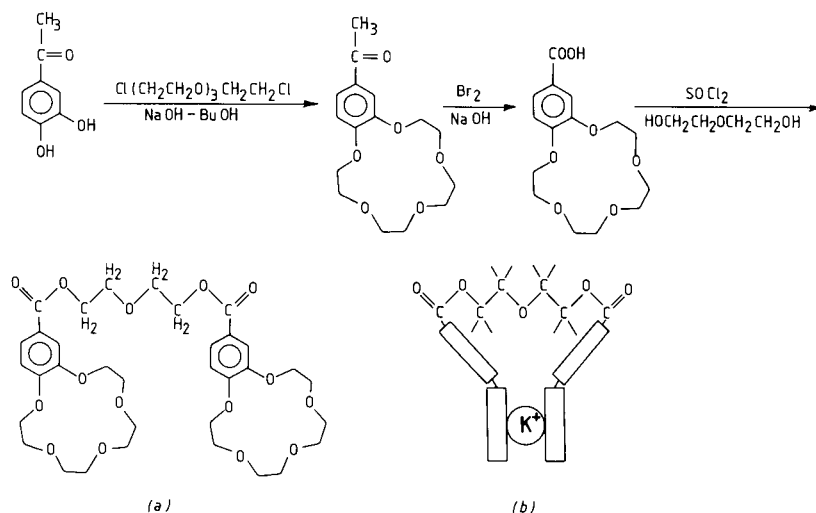


Figure 1.11 Synthèse d'une bis-benzo-18-couronne-6 dont les deux couronnes sont reliées par une chaîne (a); représentation schématique de son complexe de potassium (b), (16).

Un autre système possédant deux [12]-macrocycles (Fig. 1.12a) forme des complexes « sandwich » avec les cations lithium, sodium et potassium. Le cation Na⁺ est le plus fortement complexé (17a). Les structures du ligand libre et de son complexe avec Li⁺ (Fig. 1.12b) ont été déterminées (17b).

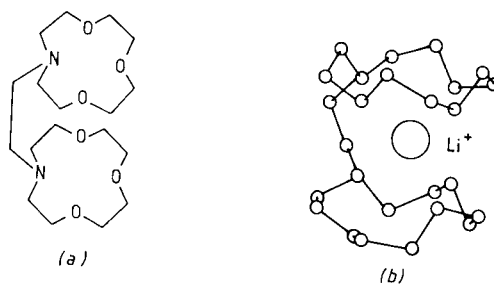


Figure 1.12 Bis-12-couronne-4 (a) et son complexe avec le cation lithium (b). [D'après P. Groth, *Acta. Chem. Scand.*, A38, 337, 1984, (17b)].

b) Cation < cavité

Alors que Cs^+ est trop gros pour la cavité du polyéther 18-O-6, et donne un complexe dimère « sandwich » (18), (Fig. 1.13a) Na^+ est trop petit. Il se produit dans ce dernier cas, une déformation du cycle qui amène un atome d'oxygène en position apicale; de plus Na^+ complète sa couche de coordination par une molécule d'eau (W) qui sert de pont avec l'anion SCN^- (19) (Fig. 1.13b et c).

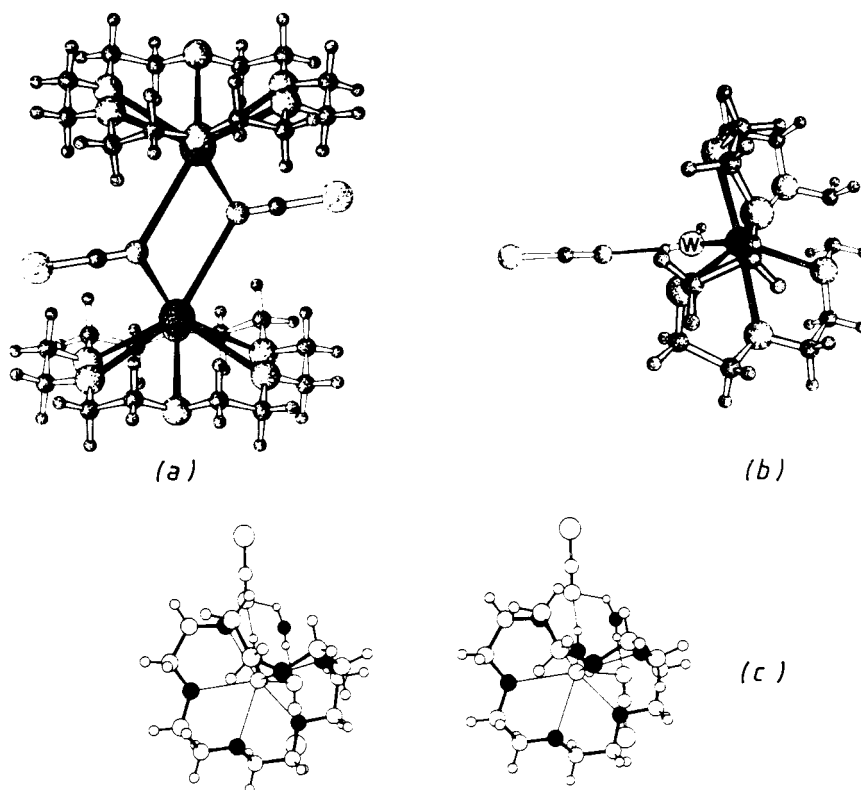


Figure 1.13 Structures des complexes de la 18-couronne-6 avec le thiocyanate de césium (2/2) (a) et avec le thiocyanate de sodium (1/1) (W schématisant la molécule d'eau) (b et c). [D'après M. Dobler et coll., *Acta Cryst.*, **B30**, 2748, 1974, (18)]. (a) et [D'après J.D. Dunitz et coll., *Acta Cryst.*, **B30**, 2741, 1974, (19)]. (b et c). (c : vue stéréoscopique).

Cependant, le cation peut aussi compléter sa coordination avec d'autres éléments externes. Ainsi, dans le complexe ternaire 18-O-6 / THF / $\text{Na}^+ \text{P}(\text{CN})_2^-$, le macrocycle garde sa forme régulière D_{3d} , comme dans les complexes de K^+ , Rb^+ , Cs^+ . Le cation sodium est en interaction, soit avec le THF (Fig. 1.14a), soit avec l'anion $\text{P}(\text{CN})_2^-$ (Fig. 1.14b) (20). Les unités (a) et (b) ont une charge respectivement positive et négative.

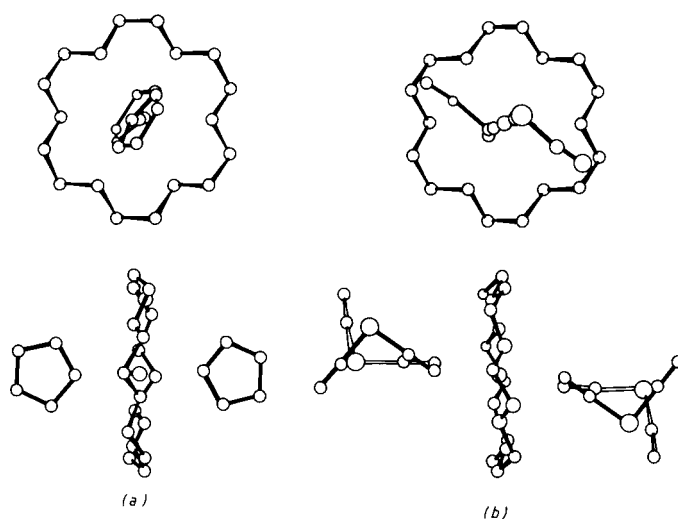


Figure 1.14 Structure du complexe ternaire $[18\text{-O-6}]/\text{THF}/\text{Na}^+ \text{P}(\text{CN})_2^-$. Représentations des unités $\{[18\text{-O-6}]/\text{Na}/(\text{THF})_2\}^+$ (a) et $\{[18\text{-O-6}]/\text{Na}/[\text{P}(\text{CN})_2]_2\}^-$ (b). Les figures du haut et du bas sont respectivement perpendiculaires et parallèles au plan du macrocycle. [D'après A. Schmidpeter et coll., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 934, 1979, (20)].

Il y a deux façons d'accommoder une cavité trop grande :

— Formation d'une cavité induite comme c'est le cas avec KI ou KSCN et la DB-30-O-10 (21) (Fig. 1.15). D'autres exemples ont été donnés plus haut (5 - 7).

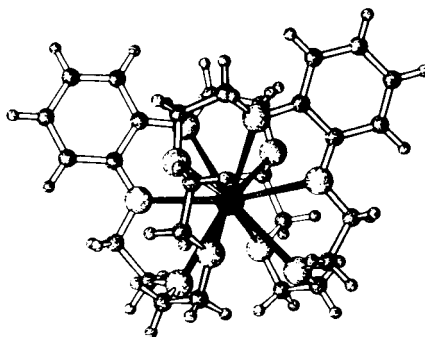


Figure 1.15 Structure du complexe 1/1 de la dibenzo-30-couronne-10 avec l'iodure de potassium. [D'après R. Hilgenfeld et coll. *Topics in Current Chem.* **101**, 1, 1982, (69)].

— Formation d'un complexe dinucléaire, comme avec l'*o*-nitrophénate de sodium et la DB-24-O-8, par exemple, où l'anion joue un rôle important, en procurant des sites d'interaction supplémentaires (22). Chaque cation Na^+ est en interaction avec trois atomes d'oxygène du macrocycle (noter les distances $\text{Na}^+\cdots\text{O}$ dans la figure 1.16a); les autres sites nécessaires pour assurer l'hexacoordination des cations sont donnés par deux anions phénate (Fig. 1.16b).

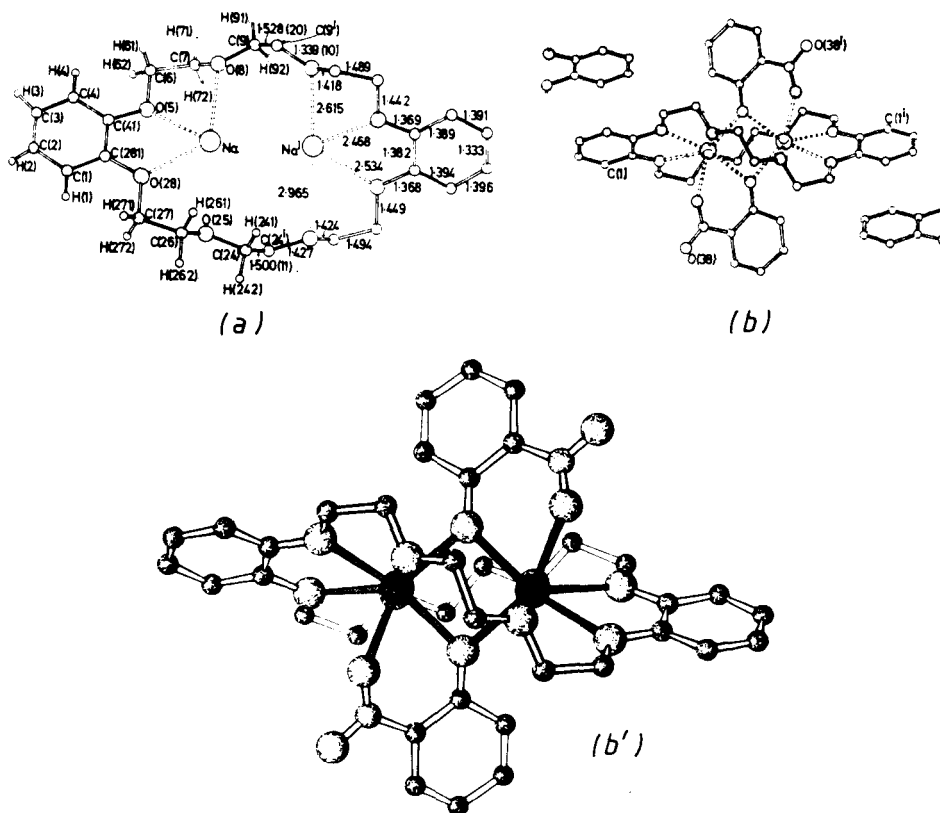


Figure 1.16 Différentes représentations du complexe dinucléaire formé par la dibenzo[24-couronne-8] avec deux cations Na^+ ; les interactions entre les anions *o*-nitrophénate et les cations Na^+ sont visibles dans les représentations (b) et (b'). [D'après D.L. Hughes, *J. Chem. Soc., Dalton*, 2374, 1975, (22)].

Ce ligand forme aussi un complexe dinucléaire avec le cation potassium (23).

Le macrocycle représenté dans la figure 1.17a forme un complexe dinucléaire avec le cation sodium (24). La structure de ce complexe est remarquable : on note (Fig. 1.17b) que les deux noyaux aromatiques sont empilés au centre, ce qui entraîne la formation de deux poches, chacune d'elles étant aptes à complexer un cation.

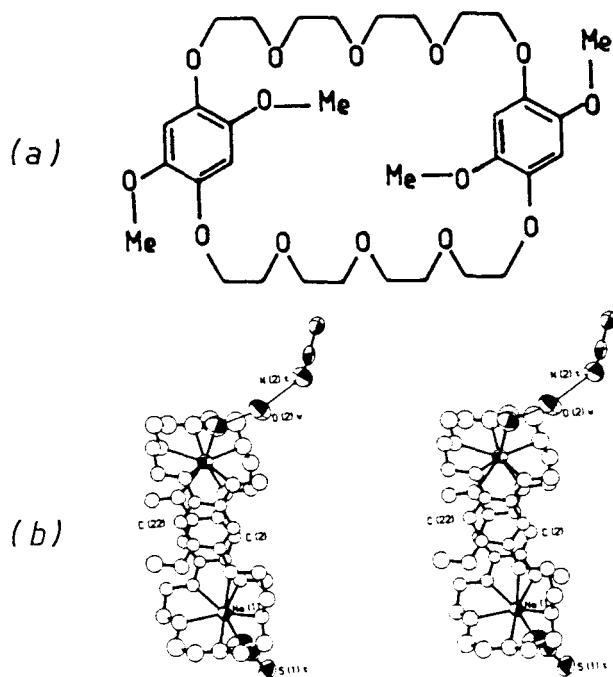


Figure 1.17 Complexe dinucléaire du ligand (a) avec deux cations sodium. [D'après J.D. Owen, *Acta Cryst.*, **C40**, 951, 1984, (24)]. (b : vue stéréoscopique).

Une étude systématique sur les complexes de Na^+ et K^+ formés avec les ligands B-15-O-5, DB-18-O-6, DB-24-O-8, DB-30-O-10 (isolement des complexes, microanalyses) a permis de déterminer les stoechiométries des différents complexes obtenus (25).

1.2 EFFET DE L'ANION

Suivant ses aptitudes à la coordination avec le cation, l'anion peut fortement influencer le type et la structure du complexe.

— Formation de *paire d'ions* ou de *molécule sandwich*.

— *Déformation du ligand* : ainsi, dans le cas de Na^+ complexé par 18-O-6 le macrocycle est déformé avec 1 SCN^- (19), alors qu'il a une symétrie D_{3d} avec 2 P(CN)_2^- ou 2 THF (20).

— *Position du cation* : tiré hors de la cavité par une forte interaction avec un anion tel que l'acétylacétate, très chélatant, K^+ est alors à 0,9 Å en dehors du plan du cycle (26) (Fig. 1.18).

L'anion picrate a le même effet dans le complexe du sodium avec la benzo-[15-O-5] (27).

— Formation de *complexes dinucléaires* comme avec les anions *o*-nitrophénate qui jouent le rôle de pont dans le complexe 2Na^+ [24-O-8] (22).

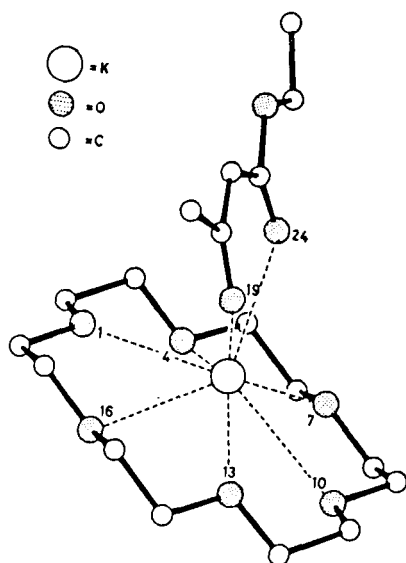


Figure 1.18 Structure du complexe de la 18-couronne-6 avec l'énolate potassique de l'acétylacétate d'éthyle. [D'après C. Riche et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 183, 1977, (26)].

L'influence de l'anion sur la structure du complexe est particulièrement nette dans le cas des cations alcalino-terreux. Les structures de la benzo-15-couronne-5 avec $\text{Mg}(\text{NCS})_2$, $\text{Ca}(\text{NCS})_2 - \text{MeOH}$ et $\text{Ca}(\text{NCS})_2 - \text{H}_2\text{O}$ ont été décrites (28). Le cation Mg^{2+} est assez petit pour être placé à l'intérieur du cycle et il est coordonné à 7 atomes, les 5 atomes d'oxygène de l'éther cyclique et les 2 atomes d'azote des anions (Fig. 1.19a). Le polyèdre de coordination est une bi-pyramide pentagonale.

Le cation Ca^{2+} , plus gros se trouve à l'extérieur de la cavité, et il est coordonné à 8 atomes, les 5 atomes d'oxygène de l'éther cyclique, les 2 atomes d'azote des anions et un oxygène du solvant (MeOH ou H_2O) (Fig. 1.19b).

Cette structure du complexe avec Ca^{2+} diffère de celle trouvée avec le dinitro-3,5 benzoate de calcium (29). Dans ce dernier cas, le cation est coordonné à 9 atomes d'oxygène (5 atomes du ligand + 4 par les fonctions carboxylate des 2 molécules de benzoate); il en résulte, pour le cation, un déplacement hors du plan moyen des atomes d'oxygène du macrocycle, plus important (1,38 Å) que dans le cas des anions NCS (1,22 Å). Il faut noter que les ions alcalino-terreux forment toujours des paires d'ions avec 2 anions, par suite de leur densité de charge relativement élevée.

La structure du complexe de la benzo-15-couronne-5 avec le dinitro-3,5-benzoate de baryum révèle que le cation Ba^{2+} est très largement situé à l'extérieur de la cavité (1,877 Å hors du plan) (Fig. 1.19c). L'unité de base est un dimère comportant 2 ligands, 2 Ba^{2+} , 4 anions dinitrobenzoate. Le cation Ba^{2+} est nonacoordiné : 5 atomes d'oxygène du cycle, 4 anions

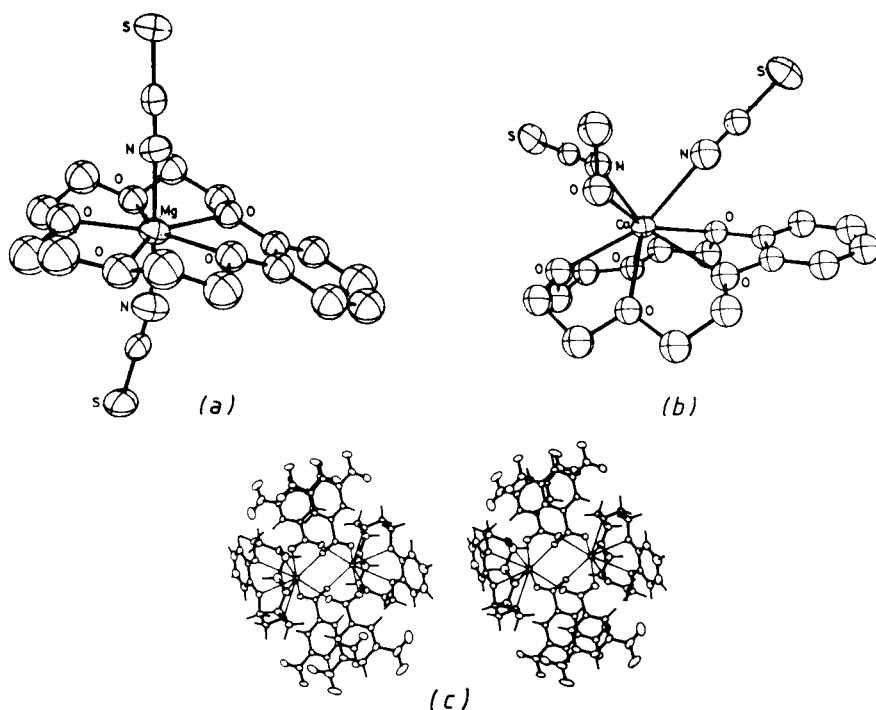


Figure 1.19 Structures cristallines des complexes de la benzo-15-couronne-5 avec $\text{Mg}(\text{NCS})_2$ (a), $\text{Ca}(\text{NCS})_2 \cdot \text{MeOH}$ (b) et $\text{Ba}(\text{dinitro-3,5-benzoate})_2$ (c). (D'après J.D. Owen, *J. Chem. Soc., Dalton*, 1418, 1978.) (a et b) et [D'après D.L. Ward et coll., *Acta Cryst.*, **C40**, 1183, 1984, (30)] (c : vue stéréoscopique).

carboxylate (chacun de ceux-ci participe à la coordination de deux cations) (30).

Un spectaculaire effet d'anion est observé dans le complexe $[\text{Cs}_2(18\text{-couronne-6})]^{2+}[\text{Al}_3\text{Me}_9\text{SO}_4]^{2-}$ (31).

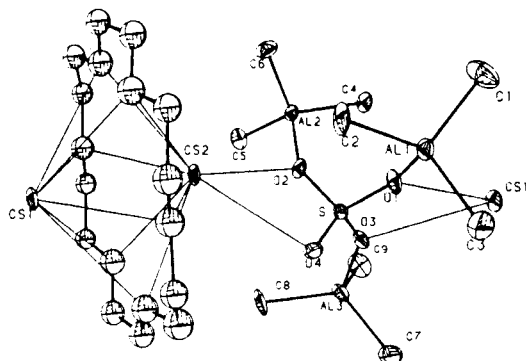


Figure 1.20 Structure du complexe $[\text{Cs}_2(18\text{-C-6})]^{2+}[\text{Al}_3\text{Me}_9\text{SO}_4]^{2-}$. [D'après J.L. Atwood et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7627, 1984, (31)].

Il se forme une chaîne césium-18-couronne-6-césium-(sulfate/aluminium)-césium (Fig. 1.20). Chaque ion césium peut être considéré comme nonacoordiné par les six atomes d'oxygène de la couronne, deux atomes d'oxygène de sulfate et l'autre ion Cs^+ . En effet, la distance $\text{Cs}^+ \dots \text{Cs}^+$ n'est que de 3,92 Å alors que la somme des rayons ioniques est égale à 3,56 Å.

Les deux cations Cs^+ sont largement hors du plan du macrocycle (1,79 et 2,37 Å) alors que dans le complexe de la figure 1.13a cette distance n'est que de 1,44 Å.

1.3 PARTICIPATION DE MOLÉCULES D'EAU COMPLEXATION SIMULTANÉE D'UN CATION ET DE L'EAU

Le rôle des molécules d'eau présente un intérêt particulier car la perte progressive de la couche de solvation, lors de la complexation, correspond aux étapes de formation du complexe.

Dans le complexe entre la benzo-15-couronne-5 et le picrate de calcium, la cavité est d'une taille à peu près adaptée à celle du cation. Cependant, la forte interaction anion picrate-cation Ca^{2+} dans la paire d'ions, combinée à la coordination des sites résiduels avec 3 molécules d'eau, conduit à une hepta-coordination externe de Ca^{2+} (Fig. 1.21). Cette structure est aussi stabilisée par liaisons hydrogène entre 2 molécules d'eau et l'éther-couronne (32).

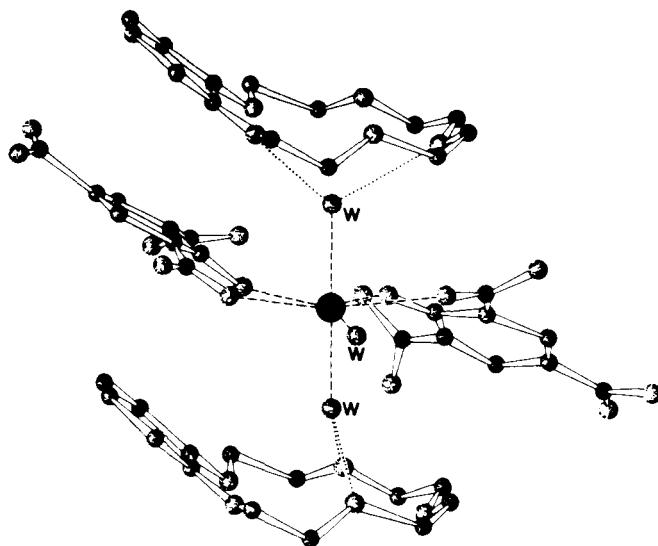


Figure 1.21 Structure du complexe de la benzo-15-couronne-5 avec le picrate de calcium et 3 molécules d'eau (W). [D'après R. Hilgenfeld et coll., (69)].

Le picrate de Li^+ forme un complexe analogue (32).

Dans ces deux exemples la couronne n'a aucune interaction directe avec les cations et elle ne sert qu'à stabiliser l'édifice cristallin.

Le cation Li^+ est beaucoup trop petit pour la cavité de la couronne 18-O-6. Cependant, quand deux unités couronne [19-O-6] sont rattachées par une jonction spiro (Fig. 1.22a), chacune des boucles contient un cation et une molécule d'eau et cette solvation interne assure un remplissage partiel de la cavité (33).

La structure (Fig. 1.22b et b') montre que, dans chaque boucle, le cation Li^+ est pentacoordiné par 3 atomes d'oxygène du cycle, la molécule d'eau interne (maintenue par des liaisons hydrogène formées avec deux atomes d'oxygène du cycle) et une molécule d'eau externe.

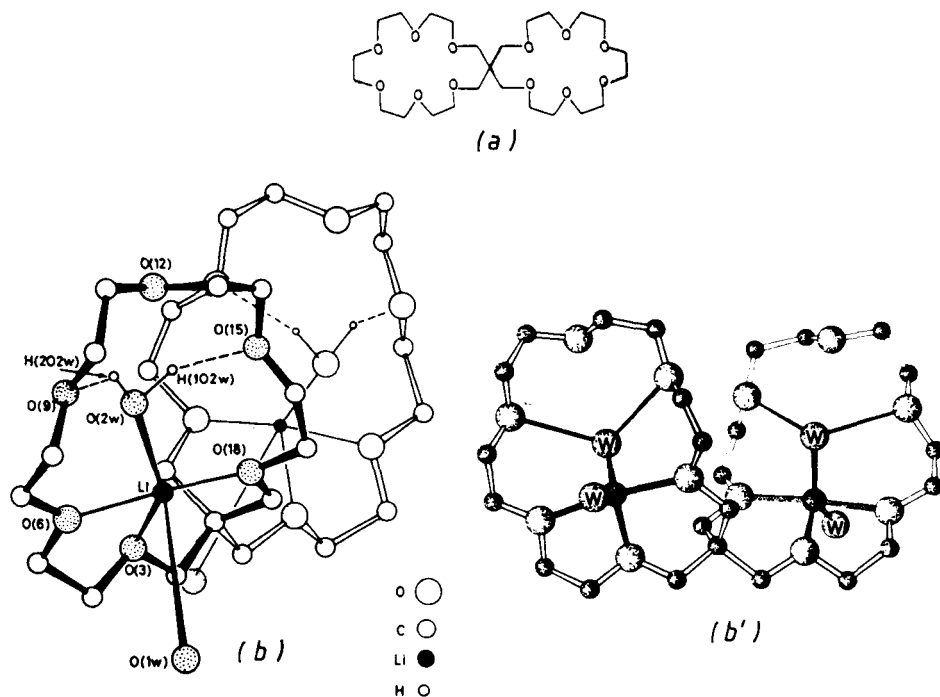


Figure 1.22 Structure du complexe 1/2 de la spiro-bis-19-couronne-6 avec l'iodure de lithium et des molécules d'eau (W). [D'après E. Weber et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 472, 1981, (33)] (a et b), et [D'après R. Hilgenfeld et coll., *Topics in Current Chem.* 101, 1, 1982, (69)] (b').

Le même type de phénomène est observé avec Li^+ et l'éther-couronne 18-O-6. La cavité est remplie partiellement par des molécules d'eau liées, d'une part au cation, d'autre part, aux atomes d'oxygène de la couronne et à l'anion par liaisons hydrogène (11).

Dans le cas du complexe picrate de baryum-dibenzo-24-O-8 (Fig. 1.23a) cinq atomes d'oxygène de l'éther-couronne sont liés au baryum, alors que

deux des trois autres sont liés à une molécule d'eau par liaison hydrogène; cette molécule, symbolisée par O_1 , est en interaction avec le cation Ba^{2+} qui est aussi coordonné à une autre molécule d'eau représentée par O_2 , à 2 oxygènes phénoliques et à un oxygène du groupe nitro, ce qui conduit à une déca-coordination (34a).

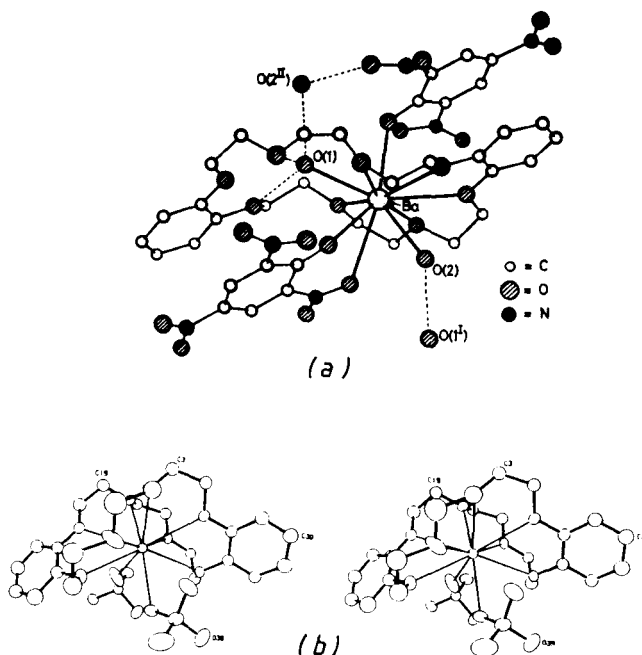


Figure 1.23 Structures des complexes de la dibenzo-24-couronne-8 avec le picrate de baryum et 2 molécules d'eau (a) et avec le perchlorate de baryum (b). [D'après D.L. Hughes et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 804, 1977.] (a) (34a) et [D'après M.R. Truter et coll., *Acta Cryst.*, **B34**, 800, 1978, (34b)]. (b) (b : vue stéréoscopique).

Il faut noter la grande importance de l'anion picrate dans cette structure, car avec l'anion perchlorate, le cation Ba^{2+} est lié à tous les oxygènes de la couronne qui l'entoure, ainsi qu'aux 2 ClO_4^- (34b) (Fig. 1.23b).

La cavité du ligand 12-O-4 est trop petite pour le cation Mg^{2+} . En outre, ce dernier est très fortement solvaté et donne des hexahydrates dans lesquels les atomes d'oxygène de l'eau sont octaédriquement coordonnés au cation. Dans le complexe (Fig. 1.24), Mg^{2+} est externe et conserve sa couche d'hydratation, les molécules d'eau forment des liaisons hydrogène avec l'éther-couronne qui occupe une deuxième couche de coordination (35).

En conclusion, le type de complexe formé varie suivant : la complémentarité cavité/cation, la nature de l'anion, l'inclusion et la participation d'autres espèces, notamment l'eau.

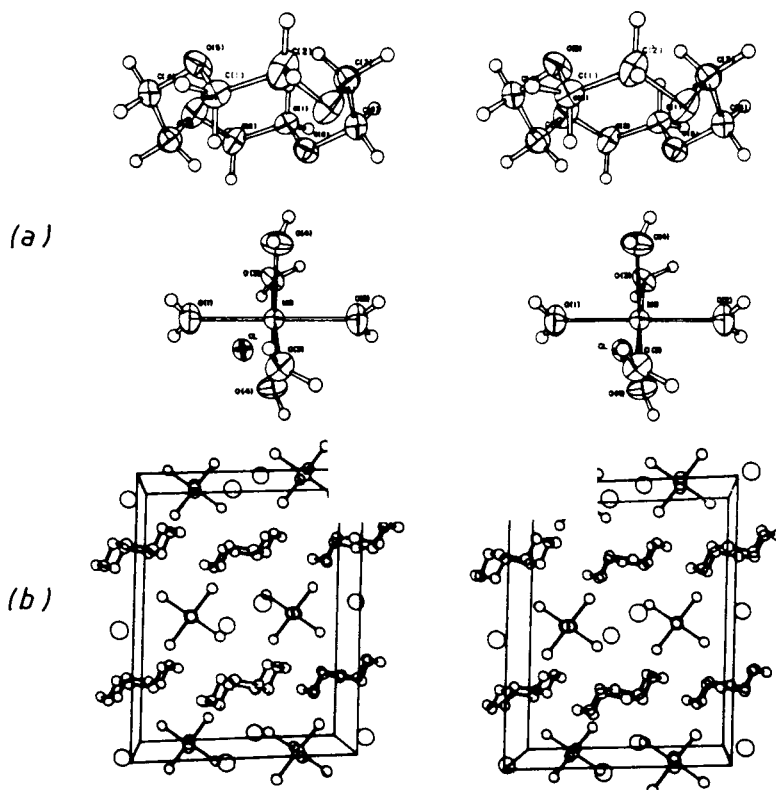


Figure 1.24 Structure du complexe 1/1 de la 12-couronne-4 avec le chlorure de magnésium et 6 molécules d'eau (a) et assemblage de 6 unités dans le cristal (b). [D'après F.P. van Remoortere et coll., *Inorg. Chem.*, **14**, 734, 1975, (35)]. (vues stéréoscopiques).

1.4 INTERACTIONS LATÉRALES

Les interactions des cations avec des groupes latéraux fixés sur le macrocycle peuvent conduire à de nouvelles possibilités de contrôle des propriétés complexantes.

Deux dérivés d'un macrocycle chiral tétrafonctionnel ont été synthétisés, *anti*-2 et *syn*-2 (Fig. 1.25), qui possèdent chacun un axe de symétrie C₂, respectivement dans le plan et perpendiculaire au plan du cycle (36).

Les isomères *syn* complexent beaucoup plus fortement les cations que les isomères *anti* : le cation complexé, Sr²⁺ ou Ca²⁺, est situé dans la cavité du macrocycle et les 6 atomes d'oxygène du cycle sont en contact étroit avec lui. La faible distance cation-carboxylate indique une forte interaction électrostatique avec les 2 groupes carboxylate. La liaison avec les cations est beaucoup plus forte que pour la 18-couronne-6.

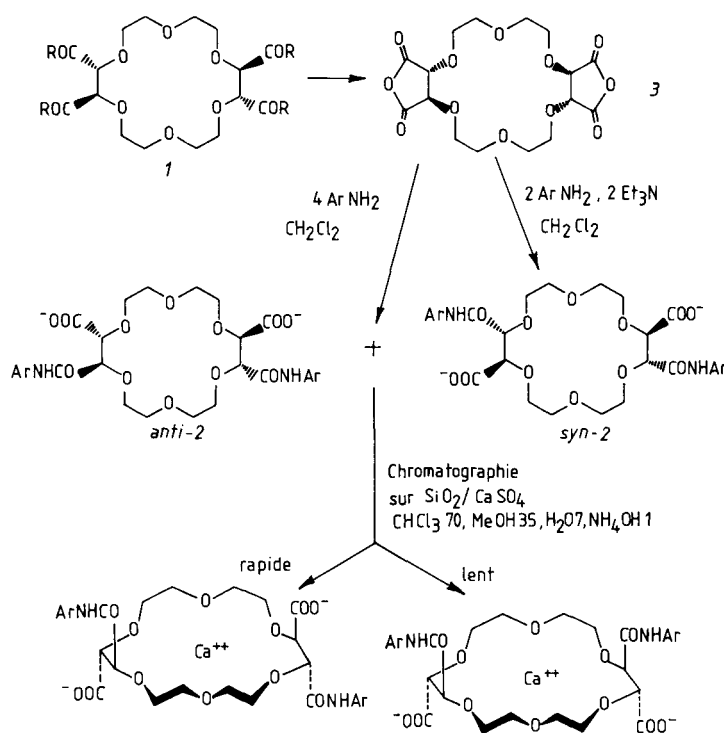


Figure 1.25 Synthèse des deux isomères *anti* et *syn* d'un macrocycle chiral tétra-fonctionnel (36).

Pour l'isomère *syn*-2a, (Ar = Ph) la conformation du cycle ressemble à celle des complexes cationiques de la 18-couronne-6 (Fig. 1.26a). Les 6 atomes d'oxygène forment un hexagone presque plan entourant le cation qui est également coordonné aux 2 anions carboxylate et à l'anion chlorure.

En revanche, la structure de l'isomère *anti*-2a présente une conformation du macrocycle tendue, sigmoïde (Fig. 1.26b). L'interaction électrostatique du cation complexé avec les 2 groupes carboxylate impose deux conformations C-C éclipsées et les six atomes d'oxygène sont déplacés hors du plan moyen. Cette forte déformation peut expliquer pourquoi les complexes des isomères *anti* sont environ 100 fois moins stables que ceux des *syn*. Les groupes amide sont tournés vers l'extérieur et le côté « ouvert » du macrocycle est occupé par 3 molécules d'eau liées par liaisons hydrogène.

Modèle de canal moléculaire en phase solide. En relation avec les études mentionnées ci-dessus, un complexe de potassium du tétracarboxamide macrocyclique chiral 1 a été décrit (37); sa structure (Fig. 1.27) représente un modèle en phase solide d'un canal moléculaire dans lequel les unités macrocycliques forment un empilement, et les cations K⁺ sont situés

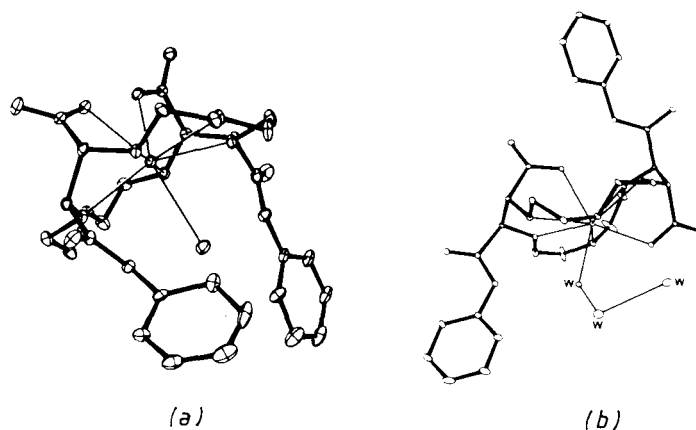


Figure 1.26 Structures des complexes des isomères (*syn-2a*) Sr^{2+} (a) et (*anti-2a*) Ca^{2+} (b). [D'après J.M. Lehn et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 701, 1981, (36)].

alternativement à l'intérieur et au-dessus des macrocycles successifs. L'unité organique polymoléculaire résulte de la répétition d'une unité dimérique asymétrique $[(1,K)_2(H_2O)_3]^{2+}$ stabilisée par les liaisons hydrogène des molécules d'eau entre elles ($W_2 \dots W_3$) et avec les groupes amide, ainsi que par une interaction ion-dipole $K_2^+ \dots O(W_1)$. Les contre-ions $[\text{KBr}_3(\text{H}_2\text{O})_4]^{2-}$ forment une chaîne polymérique parallèle à la première, constituée par les fragments KBr et BrBr reliés par l'eau et alternés.

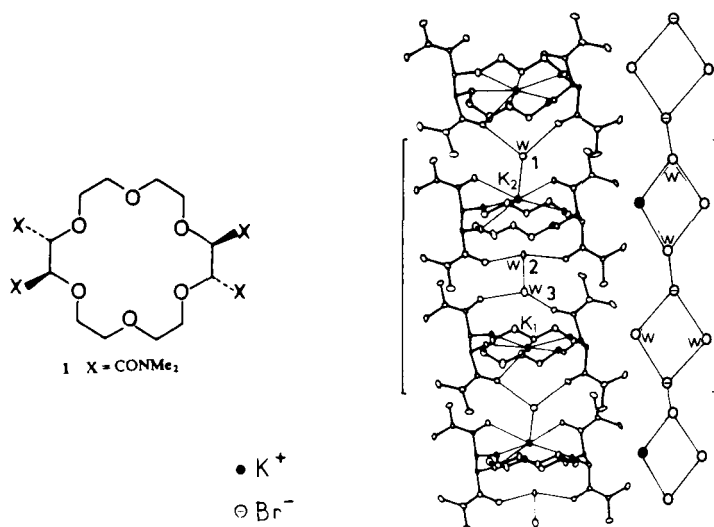


Figure 1.27 Tétracarboxamide macrocyclique chiral et modèle de canal moléculaire formé par son complexe de potassium. [D'après D. Moras et coll., *Nature* **295**, 526, 1982, (37a)].

Le système $[(Br^-, K^+, 2H_2O)(2Br^-, 2H_2O)]^{2-}$ est très intéressant du point de vue des interactions, car la polymérisation renforce les liaisons hydrogène.

La partie organique de cette structure a quelques caractéristiques remarquables :

- l'empilement parallèle en escalier d'unités macrocycliques suggère une structure de canal;
- la conformation des macrocycles est semblable à celle de la couronne elle-même;
- les chaînes latérales $-CO-N(CH_3)_2$ sont en conformation axiale et dirigent les groupes polaires vers l'intérieur du ligand. Il résulte des deux points précédents que tous les groupes apolaires sont à l'extérieur des unités macrocycliques. L'intérieur du canal est donc polaire et l'extérieur lipophile.

Or, nous avons vu qu'avec les amides secondaires ($X=CONHR$) les groupes CO sont dirigés vers l'extérieur (36). Par conséquent, en faisant varier la nature de la fonction amide, on peut contrôler l'orientation des groupes polaires, ce qui est d'un grand intérêt pour la construction de récepteurs moléculaires à partir de l'unité de base 1.

Il existe deux sites différents de coordination du cation K^+ , l'un à l'intérieur du macrocycle et l'autre au-dessus de son plan moyen; ils peuvent être considérés comme 2 étapes de la propagation d'un cation K^+ non solvato dans un canal.

L'intérieur polaire du canal contient 3 molécules d'eau par unité asymétrique qui solvatent K^+ et les groupes amide, et permettent des liaisons hydrogène entre les unités macrocycliques successives.

De nombreux macrocycles possédant des chaînes latérales susceptibles d'interagir avec le cation ont été décrits; nous en donnons quelques exemples. Le dérivé de la couronne 18-O-6 représenté dans la figure 1.28 forme un complexe avec K^+ .

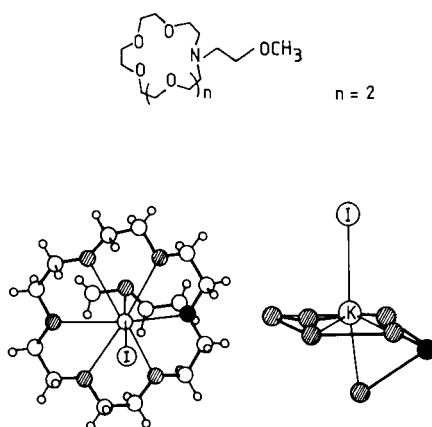


Figure 1.28 Complexation du cation potassium par un « lariat éther » [D'après F.R. Fronczek et coll. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 6717, 1913, (38)].

On voit que l'éther de la chaîne latérale occupe une position apicale et interagit avec K^+ ($K^+ \dots O = 2,91 \text{ \AA}$; les distances de K^+ avec les atomes d'oxygène du cycle sont comprises entre 2,79 et 2,91 $\text{\AA}$). L'autre face est occupée par l'anion I^- (38).

La participation de la chaîne latérale à la complexation du cation se traduit par une augmentation de la constante de stabilité par rapport au macrocycle sans chaîne latérale (38b). Une très grande variété de ligands de ce type ont été synthétisés et étudiés : polyéthers macrocycliques à 12, 15, 18 atomes ayant des chaînes latérales de longueur variable (38b).

Un autre ligand possède 4 chaînes latérales (Fig. 1.29); celles-ci sont plus ou moins utilisées suivant la nature du cation complexé, conduisant ainsi à une penta-, hepta-, octa- coordination respectivement pour Li^+ , Na^+ , K^+ (39).

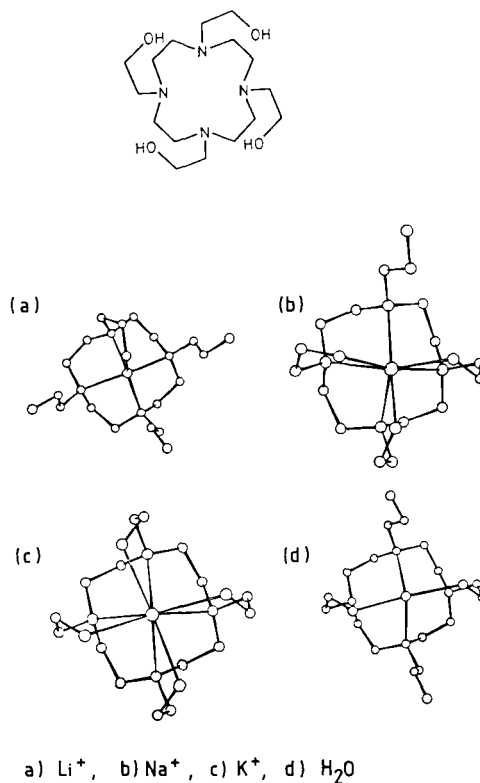


Figure 1.29 Macrocycle à quatre chaînes latérales. [D'après J. Dale et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1172, 1982, (39)].

Dans un autre exemple de macrocycle à chaîne latérale, on note que cette dernière n'a pas d'interaction directe avec le cation, mais avec une molécule d'eau coordonnée au cation (Fig. 1.30). L'agencement des molécules d'eau dans le cristal est remarquable (40).

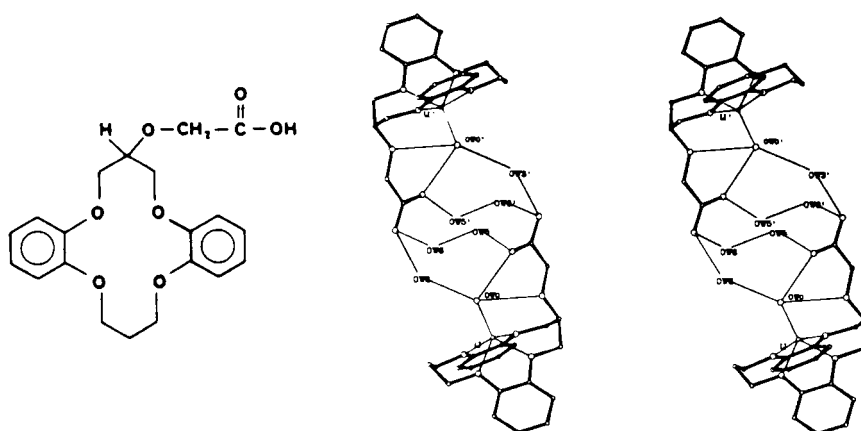


Figure 1.30 Macrocycle à chaîne latérale et structure de son complexe avec Li^+ . [D'après W.H. Lipscomb et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1280, 1984, (40)]. (vue stéréoscopique).

Plusieurs ouvrages et revues traitent de façon détaillée des aspects structuraux des complexes macrocycliques (41).

1.5 FORMATION D'UNE DEUXIÈME COUCHE DE COORDINATION

Les complexes neutres du platine du type *trans*- $\text{PtCl}_2(\text{L})\text{NH}_3$, où $\text{L} = \text{PMe}_3$, PEt_3 et NH_3 , forment avec la 18-couronne-6 et la dibenzo-18-couronne-6 des adduits cristallins.

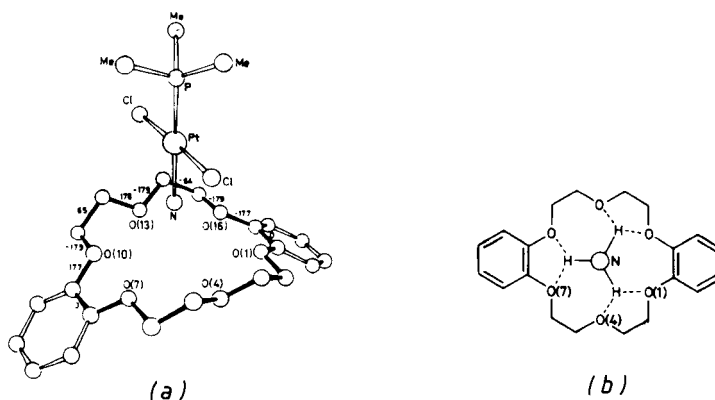


Figure 1.31 Structure du complexe 1/1 du *trans*- $\text{PtCl}_2(\text{PMe}_3)_2\text{NH}_3$ avec la dibenzo-18 couronne-6 (a); vue perpendiculaire au plan du macrocycle (b). [D'après J.F. Stoddart et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 847, 1981, (42)].

L'étude cristallographique (Fig. 1.31a) de l'adduit 1:1 du *trans*-PtCl₂(PMe₃)NH₃ avec la dibenzo-18-couronne-6 montre que le groupe NH₃, coordonné au métal de transition, est rattaché aux atomes d'oxygène du macrocycle par des liaisons hydrogène « bifurquées » (42) (Fig. 1.31b).

Dans l'adduit 2:1, [*trans*-PtCl₂(PMe₃)NH₃]₂: [18-O-6], (Fig. 1.32) la couronne adopte la conformation complexante habituelle, et les 2 molécules de complexe du platine sont liées sur chaque face de la couronne; les 6 atomes d'oxygène sont rattachés par liaison hydrogène aux 2 ligands NH₃, de manière à peu près trigonale (42).

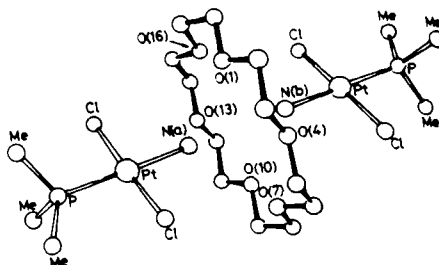
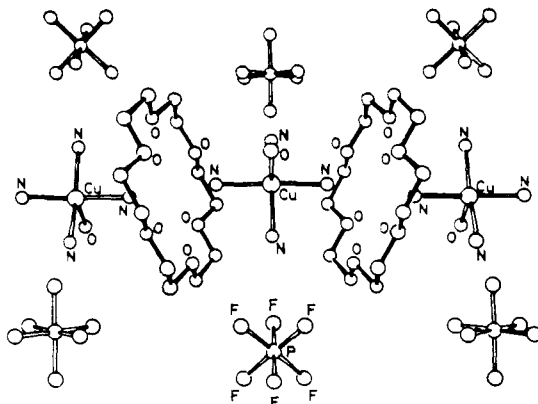


Figure 1.32 Structure du complexe 2/1 du *trans*-PtCl₂(PMe₃)NH₃ avec la 18-couronne-6. [Même origine que la Fig. 1.31, (42)].

La formation de ces adduits est une sorte de généralisation de la participation d'une molécule d'eau, signalée précédemment : la première couche de coordination est constituée par des molécules-relais liées au macrocycle qui constitue la deuxième couche de coordination.

L'adduit 2:1 de la figure 1.32 a suggéré l'étude des adduits formés entre des éthers-couronnes et des complexes de métaux de transition contenant plusieurs ligands amino comme [Cu(NH₃)₄ H₂O]²⁺.

L'adduit 1:1 de ce complexe avec la couronne 18-O-6, [Cu(NH₃)₄ H₂O 18-O-6]²⁺: [PF₆]²⁻ a une structure de copolymère dans lequel les macrocycles alternent avec les ions [Cu(NH₃)₄H₂O]²⁺ (43) (Fig. 1.33).



Dans chaque couronne (Fig. 1.34) interviennent 10 liaisons hydrogène : O(1) et O(10) acceptant une liaison H avec une géométrie trigonale et O(4), O(7), O(13) et O(16) acceptant 2 liaisons H, l'une provenant des ligands N(1) avec une géométrie trigonale et l'autre des ligands N(2) avec une géométrie à peu près tétraédrique.

Dans la figure 1.34a, les liaisons hydrogène sont représentées. Les groupes amino N(1a) et N(1b) forment chacun trois liaisons hydrogène : pour N(1a) avec les atomes O(1), O(7) et O(13), pour N(1b) avec les atomes O(4), O(10) et O(16). En plus de ces six liaisons que l'on peut appeler primaires, il se forme quatre liaisons hydrogène secondaires entre les groupes amino N(2a), N(2a), N(2b), N(2b) et les atomes O(13), O(7), O(16), O(4) respectivement. La figure 1.34b montre le réseau de liaisons hydrogène sur une des faces du macrocycle.

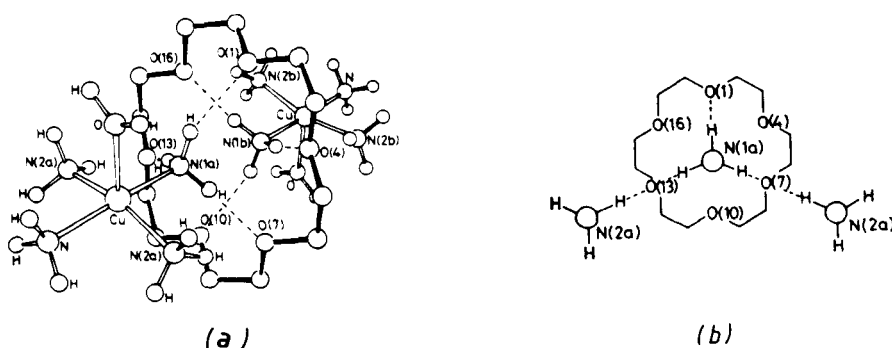


Figure 1.34 Liaisons hydrogène dans le complexe de la figure 1.33. (Toutes les liaisons hydrogène ne sont pas représentées).

Le complexe $[\text{Pt}(\text{bipy})(\text{NH}_3)_2]^{2+}[\text{PF}_6]^{2-}$ donne avec la dibenzo-30-couronne-10 un adduit cristallin 1 : 1, dont la structure a été analysée aux rayons X (44) (Fig. 1.35). La manière dont l'éther-couronne enveloppe le complexe du métal de transition, en formant une sorte de coupe, est tout à fait remarquable.

En plus des liaisons H entre 3 des 10 atomes d'oxygène de la couronne et 3 des 6 atomes d'hydrogène des ligands NH_3 du complexe, il existe des interactions stabilisantes entre les 2 noyaux benzéniques de la couronne et le ligand bipyridyle. Ces interactions ont été mises en évidence par spectroscopie UV-visible. En effet, l'addition de DB-30-O-10 à une solution du complexe métallique dans l'acétonitrile provoque l'apparition d'une absorption dans la région des bandes de transfert de charge ($\lambda_{\text{max}} \sim 350 \text{ nm}$) (44).

Figure 1.33 Structure copolymérique du complexe de la 18-couronne-6 avec $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4 \text{H}_2\text{O}]^{2+} [\text{PF}_6]^{2-}$. [D'après J.F. Stoddart et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 849, 1981, (43)].

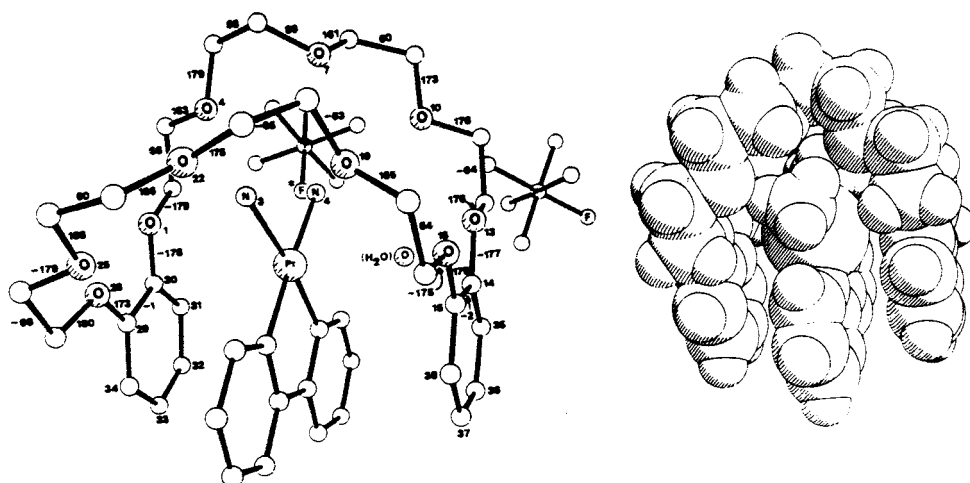


Figure 1.35 Structure de l'adduit de la dibenzo-30-couronne-10 avec le complexe $[\text{Pt}(\text{bpy})(\text{NH}_3)_3]^{2+}[\text{PF}_6]^{2-}$. [D'après J.F. Stoddart et coll., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **20**, 1051, 1981, (44)].

Le domaine de la coordination par une deuxième couche s'est notablement développé depuis quelques années. Parmi les applications on peut citer la purification des récepteurs par formation d'adduits cristallins et la séparation d'un mélange de cations de transition (Co, Cu par exemple) (45).

1.6 COMPLEXES DIVERS

Cation H_3O^+ . Complexe hydronium-polyéther macrocyclique. L'ion hydronium a été isolé sous forme d'entité incluse dans une cavité macrocyclique, et la structure du complexe formé par une 18-couronne-6 tétracarboxylique avec H_3O^+ a été déterminée aux rayons X (Fig. 1.36). Le cation H_3O^+ est ancré au centre de la cavité par 3 liaisons hydrogène $\text{OH}^+\cdots\text{O}$ (2,67, 2,73 et 2,74 Å) formées entre le cation H_3O^+ et les atomes O (6, 12, 18) du macrocycle. Une

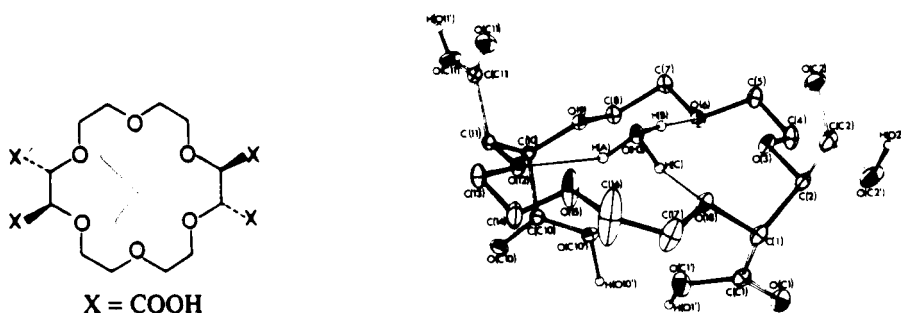


Figure 1.36 Structure du complexe de l'acide [18-couronne-6] tétracarboxylique avec H_3O^+ . [D'après J.P. Behr et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 4540, 1982, (46)].

stabilisation supplémentaire est donnée par des interactions de type ion-dipôle entre l'ion H_3O^+ et les atomes O (3, 9, 15). L'ion H_3O^+ a une géométrie pyramidale (46).

Un complexe de la 18-couronne-6 avec 2 ions H_3O^+ inclus dans la cavité a été isolé (Fig. 1.37). L'étude aux rayons X montre que l'anion dichloropicate forme de fortes liaisons hydrogène avec les ions H_3O^+ , alors que les atomes d'oxygène du macrocycle n'ont pas d'interactions très fortes avec les cations ($\text{H}_3\text{O}^+ \dots \text{O} = 2,8-2,9 \text{ \AA}$ contre $\sim 2,7 \text{ \AA}$ dans l'exemple précédent) (47).

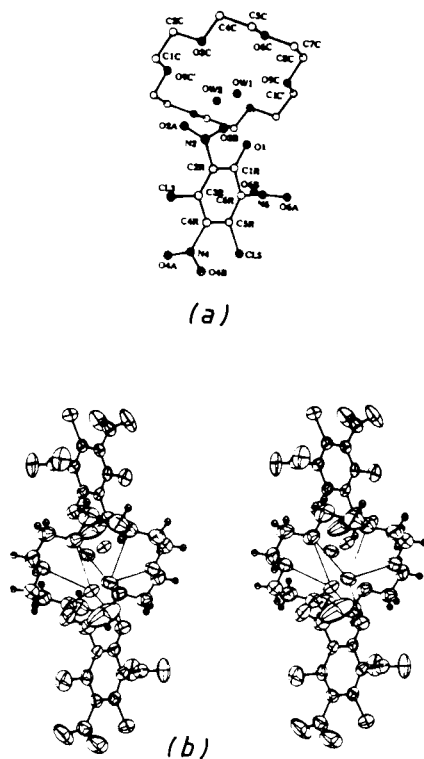


Figure 1.37 Complexation de deux ions H_3O^+ par la couronne [18-O-6] (a); vue stéréoscopique de ce complexe $\{[\text{H}_3\text{O}^+, (\text{Picl}_2)_2, [\text{18-O-6}]]\}$. (b). [D'après I.M. Kolthoff et coll., *Acta Cryst.* **C40**, 1584, 1984, (47)]. Une étude plus récente à basse température (181°K) de ce complexe révèle que sa constitution est ligand-eau-acide picrique, plutôt que ligand- H_3O^+ -picrate (I.M. Kolthoff et coll. *Acta Cryst.*, **44**, 303, 1988).

Dans les complexes formés entre le picrate de diméthylthallium et les deux isomères de la dicyclohexano-18-couronne-6, l'ion linéaire Me_2Tl^+ est entouré équatorialement par les 6 atomes d'oxygène de la couronne; la paire d'ions est « enfilée » dans le macrocycle (Fig. 1.38). Les cycles cyclohexane

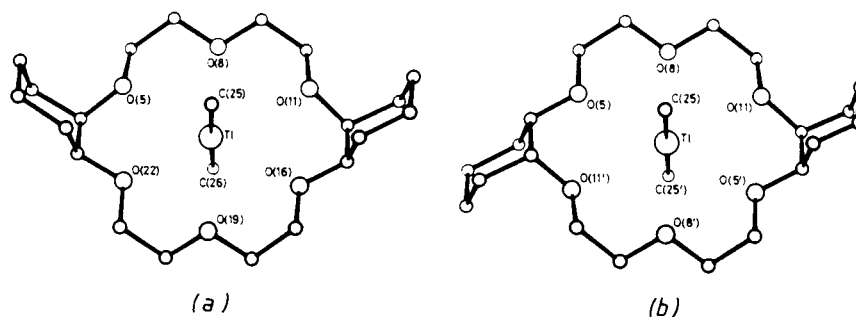


Figure 1.38 Structure des complexes des 2 isomères de la dicyclohexyl-18-couronne-6 (*cis-syn-cis* et *cis-anti-cis*) avec le picrate de diméthylthallium. [D'après M.R. Truter et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 727, 1982, (48)].

sont en conformation chaise; il existe un pseudo-plan de symétrie pour l'isomère *cis-syn-cis* (a) et un centre de symétrie pour l'isomère *cis-anti-cis* (b) (48).

En remplaçant les groupes méthyle par des substituants X portant des groupes réactifs en bout de chaîne, la synthèse de caténanes est envisageable (Fig. 1.39).

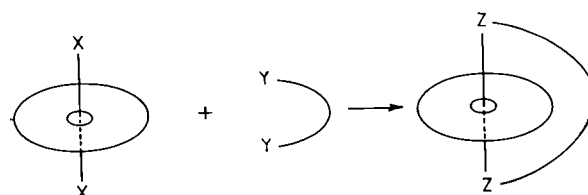


Figure 1.39 Synthèse possible d'un caténane à partir d'un dialkylthallium fonctionnalisé en X.

1.7 SITES DE COMPLEXATION DIFFÉRENTS DE L'OXYGÈNE

1.7.1 Aza-oxa macrocycles

a) Obtention

Méthode de Stetter et Marx (49). Les premiers exemples de diaza-polyoxa-macrocycles (Fig. 1.40a) ont été obtenus par J.M. Lehn et coll., qui ont également mis en évidence leurs propriétés complexantes (50).

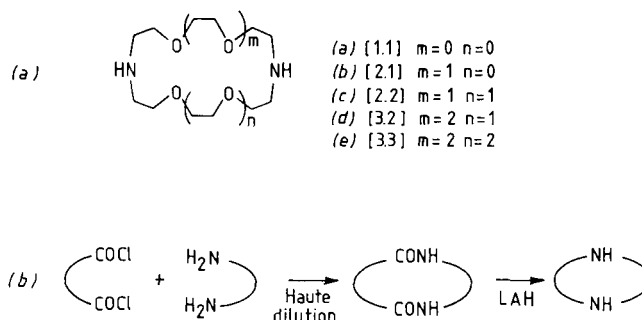


Figure 1.40 Synthèse de diaza-polyoxa-macrocycles (50).

La méthode utilisée est celle de Stetter et Marx, à partir d'une diamine et d'un dichlorure d'acide, condensés dans des conditions de haute dilution. Le diamide monocyclique obtenu est ensuite réduit (Fig. 1.40b).

Méthode de Richman et Atkins (51). Ces auteurs ont évité la méthode de haute dilution en faisant réagir les bis-sulfonamidures de sodium avec des dihalogénures ou des disulfonates (Fig. 1.41).

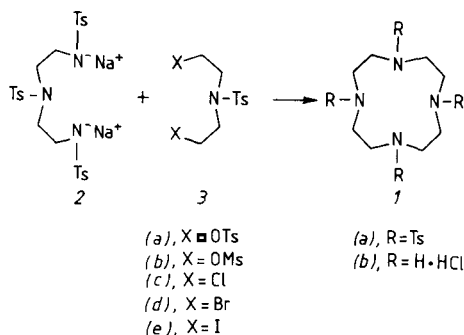


Figure 1.41 Synthèse de tétraaza-macrocycles (51). *Note* : cette méthode a été décrite dès 1954 par Stetter et Roos (*Chem. Ber.* **87**, 566, 1954). Ces auteurs ont effectué la réaction de cyclisation dans des conditions de haute dilution; selon Richman et Atkins, celles-ci ne sont pas nécessaires.

A partir de 2 et de 3a, le rendement en produit cyclisé 1b est supérieur à 70 % (80 % pour l'étape de cyclisation, 90 % pour l'hydrolyse acide de 1a). De plus, cette méthode est souple et des amines et amino-éthers ont été préparés en grand nombre (52); quelques exemples en sont donnés dans la figure 1.42.

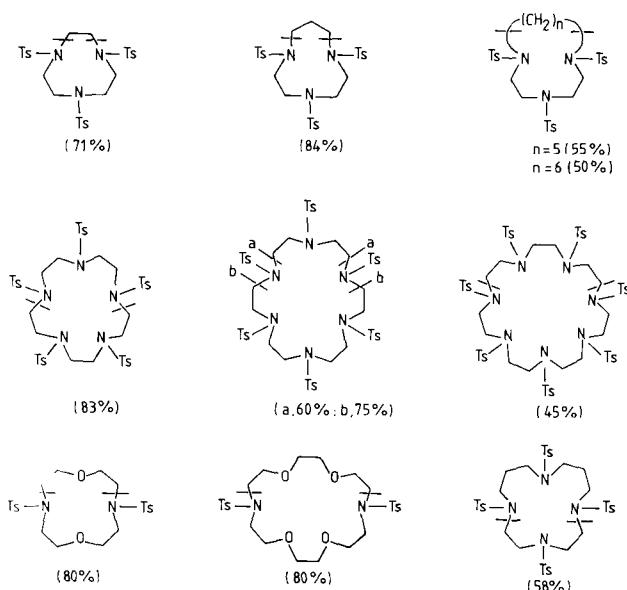


Figure 1.42 Synthèse de polyaza- ou polyoxa-diaza-macrocycles. Les traits sur les formules indiquent les sites de formation des liaisons, donc la nature des réactifs de départ (51).

La nature du groupe partant X a un effet marqué sur la cyclisation : les tosylates et mésylates donnent des rendements comparables, et supérieurs à ceux obtenus à partir des halogénures.

La formation préférentielle de macrocycles par rapport aux produits à chaîne ouverte a été attribuée à une perte d'entropie interne par cyclisation, inhabituellement faible (53). En effet, les groupes encombrants p-toluènesulfonyl, dans 2 et 3a (Fig. 1.41) par exemple, gênent la rotation autour des liaisons voisines des groupes N-Ts. Il s'agit donc d'un effet de *groupe terminal* et de *groupe rigidifiant* sur la probabilité de la cyclisation.

La réaction de détosylation (par l'acide sulfurique concentré à chaud ou l'acide bromhydrique dans l'acide acétique en présence de phénol) se fait avec de bons rendements, et donne accès aux polyaza-oxa- et polyaza-macrocycles. Ces composés forment des complexes avec de nombreux cations de transition (54); sous leurs formes protonées, ils complexent les anions (55). Ces deux aspects sortent du cadre de cet ouvrage et ne seront pas développés.

Notons que l'introduction d'atomes d'azote dans le macrocycle entraîne deux conséquences importantes : a) l'acidité de la solution aura une influence directe sur la complexation, avec comme corollaire la possibilité d'utiliser les méthodes pH-métriques pour déterminer les constantes de stabilité; b) la fonction amine pourra être utilisée comme site réactif pour la construction d'édifices plus complexes, macropolycycliques par exemple.

b) Structures

La structure cristalline du tétra-oxa-1,7,10,16-diaza-4,13 cyclooctadécane (TDCO) a été déterminée (56). Les doublets électroniques des atomes d'oxygène sont orientés vers l'intérieur du cycle, alors que les doublets des deux atomes d'azote sont dirigés vers l'extérieur, les liaisons NH étant orientées vers l'intérieur (Fig. 1.43a). Les 4 liaisons N-H...O assurent une solvation interne des liaisons NH et stabilisent la conformation de la couronne (Fig. 1.43b) qui est semblable à celle existant dans ses complexes et ceux de la 18-couronne-6.

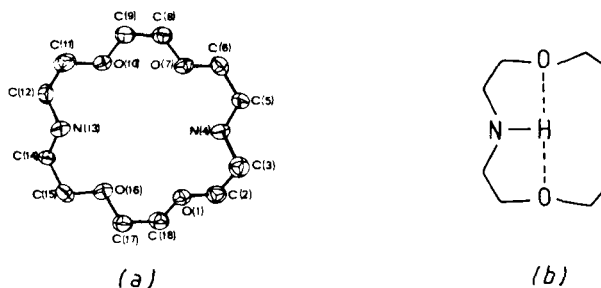


Figure 1.43 Structure du tétraoxa-1,7,10,16 diaza-4,13 cyclooctadécane (TDCO). [D'après R. Weiss et coll., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 549, 1972, (56)].

Le complexe du macrocycle ci-dessus, TDCO, avec le thiocyanate de potassium est constitué de chaînes formées par des cations complexes $[K(TDCO)]^+$ et des anions SCN^- (57). Le cation K^+ est situé au centre de la cavité et directement lié aux 4 atomes d'oxygène et aux 2 atomes d'azote (Fig. 1.44). La conformation du cycle dans le complexe est superposable à celle du cycle libre, sauf pour l'orientation des liaisons NH, le doublet de l'azote étant orienté vers l'intérieur et participant à la liaison avec K^+ . Les distances entre les atomes d'oxygène reliés par le centre de symétrie ne sont pas sensiblement différentes de celles du cycle libre, tandis que la distance N(4)-N(13) est plus faible.

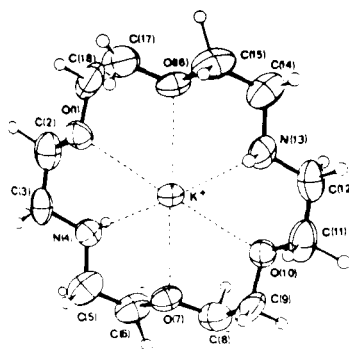


Figure 1.44 Complexe de potassium du TDCO. [D'après R. Weiss et coll., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 551, 1972, (57)].

Dans le complexe du chlorure cuivrique avec le TDCO (Fig. 1.45), l'atome de cuivre est situé dans la cavité et son polyèdre de coordination est un octaèdre ayant 2 atomes de chlore, 2 d'azote et 2 d'oxygène aux sommets (58). Par conséquent, 2 atomes d'oxygène ne participent pas à la coordination et ce complexe est un exemple de non complémentarité, le cycle étant trop grand et les sites trop nombreux et mal disposés.

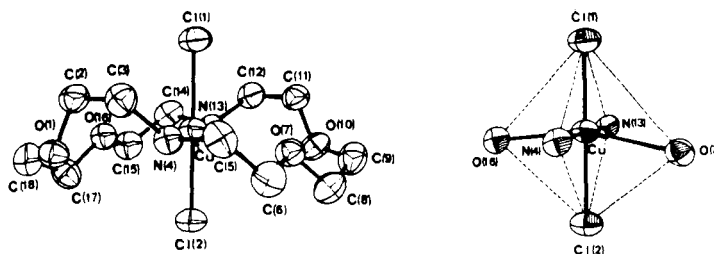


Figure 1.45 Structure du complexe $\text{CuCl}_2/\text{TDCO}$ et polyèdre de coordination du cuivre. [D'après R. Weiss et coll., *Acta Cryst.*, **B29**, 542, 1973, (58)].

1.7.2 Oxa-thia-macrocycles

a) Obtention

En vue de synthétiser le pentaoxa-thia-macrocycle de la figure 1.46, trois des nombreuses méthodes de préparation des thia-couronnes ont été envisagées par Bradshaw et coll.. (59).

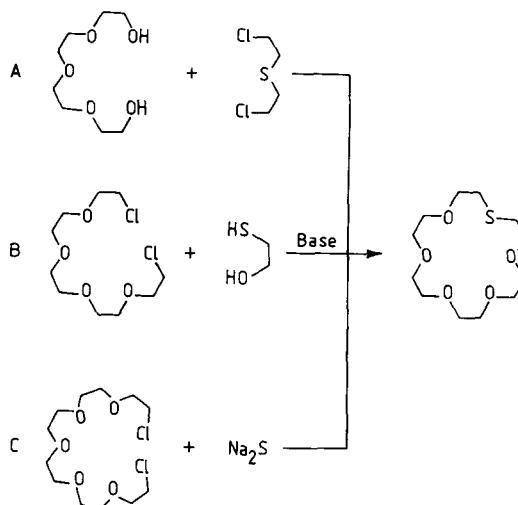


Figure 1.46 Méthodes de synthèse d'une thia-couronne (59).

Dans la première, A, le tétraéthylèneglycol est facilement accessible et le dérivé dihalogéné peut être préparé à partir du diol correspondant; cependant, ce β -halogénosulfure est vésicant et très dangereux, et le glycol n'est réactif qu'en présence de bases fortes.

Le procédé B n'est guère acceptable car la fonction alcool du mercapto-2 éthanol est relativement peu réactive.

Le procédé C met en jeu deux composés facilement accessibles et de réactivité relativement élevée; par cette réaction le macrocycle est obtenu avec un rendement de 36 %.

Une méthode, plus largement employée, consiste à faire réagir, dans des conditions de haute dilution et en milieu basique, un dithiol avec un dihalogénure (Fig. 1.47).

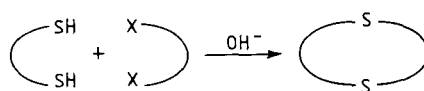


Figure 1.47 Synthèse d'un dithia-macrocycle.

Cette méthode a été utilisée pour la première fois par Dann et coll. (60) pour la préparation du tétraoxa-4,7,13,16- dithia-1,10 cyclooctadécane et elle a été appliquée à la synthèse d'un grand nombre d'autres thia-couronnes (Fig. 1.48).

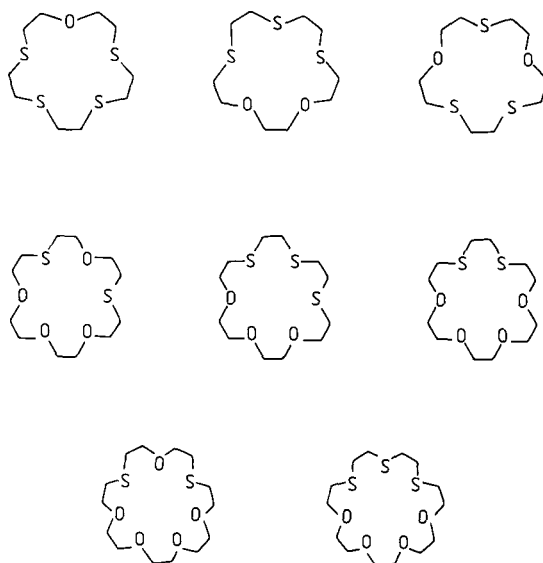


Figure 1.48 Oxa-thia-macrocycles.

b) Structures

La conformation du penta-oxa-1,4,7,10,13-thia-16 cyclooctadécane est centrosymétrique et isomorphe de l'hexaéther correspondant (61, 62). L'atome de soufre et un atome d'oxygène O(7) sont dirigés vers l'extérieur de la cavité et donnent à la molécule sa forme ellipsoïdale (Fig. 1.49).

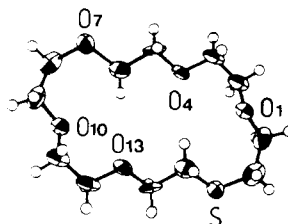


Figure 1.49 Structure du penta-oxa-1,4,7,10,13-thia-16 cyclooctadécane [18-O5-S]. [D'après N.K. Dalley et coll., *Acta Cryst.*, **B37**, 1739, 1981, (62)]. A titre de comparaison, voir la figure 1.5, page 187.

Les conformations des complexes métalliques diffèrent considérablement de celle du ligand (63). Les cations Na^+ , K^+ , Rb^+ sont coordonnés aux 5 atomes d'oxygène du cycle (Fig. 1.50).

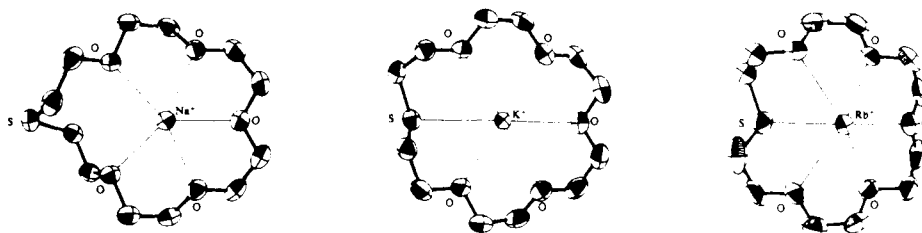


Figure 1.50 Structures des complexes du [18-O5-S] avec les thiocyanates de sodium, potassium et rubidium. [D'après N.K. Dalley et coll., *Acta Cryst.*, **B37**, 1741, 1744, 1747, 1981, (63)].

Il n'y a aucune interaction de l'atome de soufre avec l'ion Na^+ , alors qu'il est coordonné faiblement aux ions K^+ et Rb^+ . L'anion thiocyanate est coordonné aux cations par son extrémité azotée, assez fortement dans le cas de Na^+ et Rb^+ , plus faiblement avec K^+ .

Dans le complexe avec l'argent (Fig. 1.51) l'atome de soufre est coordonné fortement à Ag^+ ; la distance Ag-S ($\sim 2,6 \text{ \AA}$) montre que cette interaction présente un caractère covalent (63).

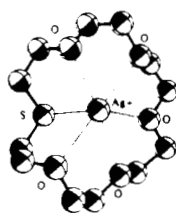


Figure 1.51 Structure du complexe du [18-O5-S] avec le nitrate d'argent. [D'après N.K. Dalley et coll., *Acta Cryst.*, **B37**, 1750, 1981, (63)].

La structure (Fig. 1.52) de l'oxa-1 trithia-4,7,10 [12-couronne-4] montre que seul l'oxygène est dirigé vers le centre du cycle, alors que les atomes de soufre sont dirigés vers l'extérieur (59, 64), ce qui est une observation générale pour les thia-macrocycles.

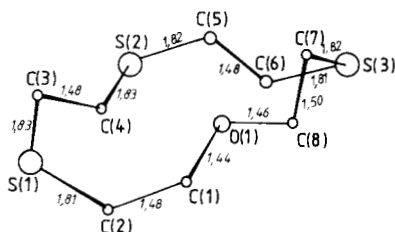


Figure 1.52 Structure de l'oxa-1 trithia-4,7,10 [12-couronne-4]. [D'après J.S. Bradshaw et coll., *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 45, 1974, (59)].

Des macrocycles contenant des atomes de soufre ont été synthétisés en abondance (65). Le macrocycle hexathia[18-couronne-6] forme des complexes avec de nombreux cations de transition Pd(II), Pt(II), Co(II), Cu(II), Cu(I), Rh(III) (66). L'étude de ligands incorporant des atomes d'azote, de soufre, servant de modèles de métalloprotéines naturelles, est activement menée (67).

CHAPITRE 2

Ionophores macrocycliques naturels

2.1 INTRODUCTION

Les différentes parties du chapitre précédent ont permis de préciser certaines caractéristiques des sites récepteurs artificiels pour les cations : — forme de la cavité du site récepteur et ses déformations, — liaisons hydrogène qui peuvent fixer les conformations et dont la rupture peut en modifier la nature, — polarité interne par rapport à la polarité externe, — existence d'une deuxième couche de complexation, — effets des anions et du solvant, — modifications des sites : atomes d'oxygène remplacés par des atomes d'azote, de soufre, etc.

La mise en lumière de ces phénomènes, sur des cas précis et simples, permet de déceler leurs effets et de comprendre les propriétés des composés naturels plus complexes. Il s'agit, en effet, d'examiner comment ces manifestations générales se retrouvent dans les macrocycles ionophores naturels.

Ainsi, l'analyse détaillée de l'orientation des substituants disposés sur des macrocycles et du contrôle de cette orientation (cf. §1.4) fournit des idées générales sur les propriétés requises par un canal : endopolarité, exolipophilie, maintien des structures par liaison hydrogène, propagation des ions. Les ionophores peuvent être définis comme étant des récepteurs qui forment des complexes stables avec les espèces chargées telles que Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , et sont ainsi capables de les transporter dans des phases lipophiles, notamment les membranes. Il existe plusieurs classes d'ionophores macrocycliques naturels (68, 69) :

- les cyclodepsipeptides formés par une alternance d' α -amino-acides et d' α -hydroxy-acides;
- les cyclopeptides formés uniquement d' α -amino-acides;
- les cyclodepsides qui sont constitués uniquement d' α -hydroxy-acides.

2.2 ÉLÉMENTS STRUCTURAUX

2.2.1 Peptides (70)

Les éléments structuraux des peptides sont les amino-acides.

Du fait de l'existence de deux formes résonantes (Fig. 2.1a), la liaison peptidique présente diverses caractéristiques bien connues : elle possède un caractère de double liaison marqué, ce qui se traduit par une forte restriction à la rotation (barrière de rotation ~ 20 kcal/mol); elle est essentiellement plane; la conformation *trans* est la plus stable (d'environ 8 kcal/mol) (Fig. 2.1b).

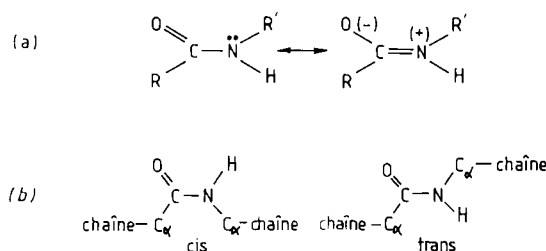


Figure 2.1 Liaison amide de type peptidique (a) et conformations *cis* et *trans* de la liaison peptidique (b).

La proline présente des propriétés particulières et importantes : a) la rotation autour de la liaison N-C α (prise dans un cycle à 5 atomes) est très restreinte; de ce fait, la proline est relativement rigide et présente une mobilité conformationnelle limitée; b) la différence d'énergie entre les formes *trans* et *cis* de la liaison peptidique formée avec la proline est faible (Fig. 2.2).

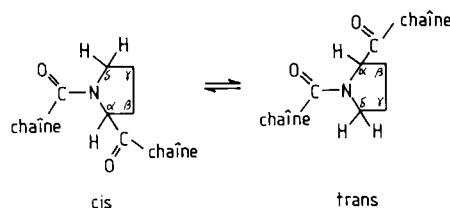


Figure 2.2 Conformations *cis* et *trans* de la liaison peptidique formée avec la proline.

Ce dernier point explique la présence fréquente de ce résidu dans les zones de changement de direction des protéines. La glycine, non substituée sur le carbone, est aussi abondante dans ces parties de la protéine.

a) Liaisons hydrogène

Elles sont d'une importance déterminante dans la conformation générale de la protéine; ce sont elles qui maintiennent la structure secondaire. Suivant le nombre d'unités peptidiques impliquées, on distingue (Fig. 2.3) les interactions $5 \rightarrow 1$ (coude α , elles stabilisent l'hélice α), $4 \rightarrow 1$ (coude β), $3 \rightarrow 1$ (coude γ).

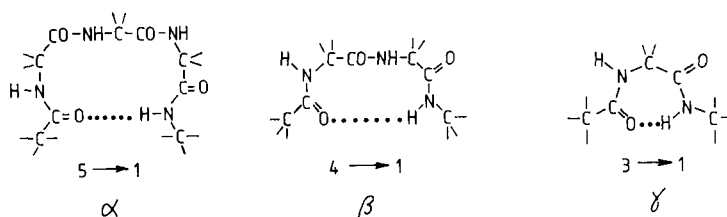


Figure 2.3 Pseudo-cycles obtenus par formation de liaisons hydrogène intramoléculaires.

Les coudes β et γ sont présents dans les zones de changement de direction (71). Notons que les pseudo-cycles formés par ces liaisons hydrogène ont un nombre d'atomes de 13 (coude α), 10 (coude β), 7 (coude γ).

b) Chaînes latérales

Elles permettent de contrôler la polarité suivant la nature des groupes : lipophiles (valine, leucine, phénylalanine), hydrophiles (sérine, thréonine), chargés (lysine, acide aspartique, acide glutamique, arginine).

2.2.2 Depsipeptides et depsides

Les depsipeptides contiennent à la fois des unités peptidiques et des liaisons ester. Les depsides ne contiennent que ce dernier type de liaison. Dans ces composés, le groupe ester maintient la planéité locale. La barrière de rotation existe mais elle est beaucoup plus faible que dans les amides (~ 5 - 10 kcal/mol), la contribution de la forme mésomère b étant moins importante (Fig. 2.4).

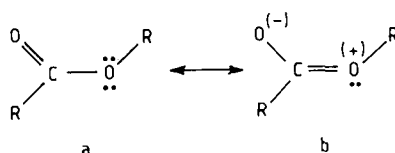


Figure 2.4 Structures de résonance de la fonction ester.

La forme *trans* est préférée.

2.3 CYCLODEPSIPEPTIDES ET LEURS COMPLEXES

Ces macrocycles, dont quelques exemples sont donnés dans la figure 2.5, sont caractérisés par des chaînes latérales lipidiques et des groupes polaires dans la chaîne (amide, ester, éther).

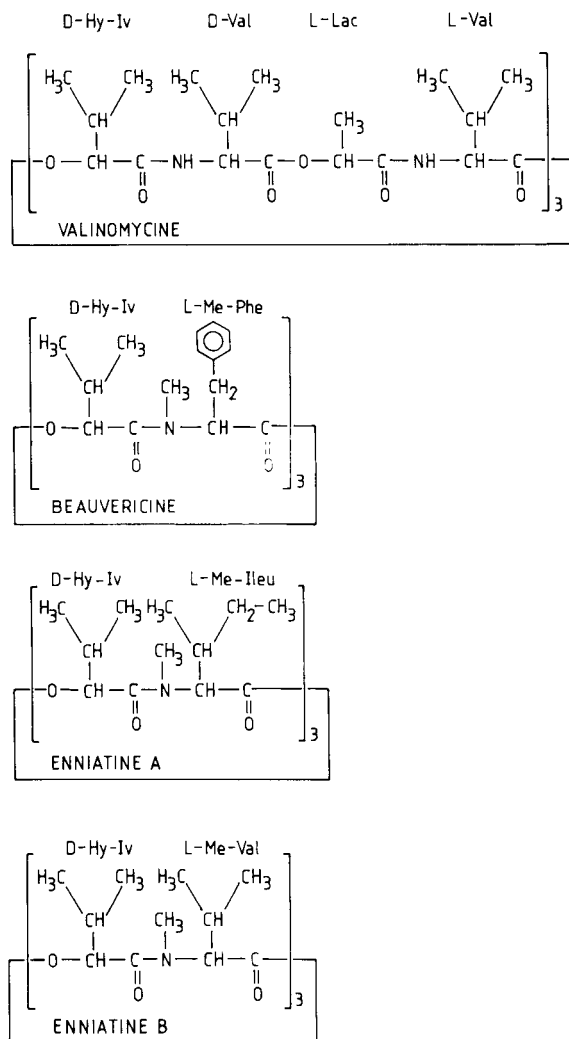


Figure 2.5 Exemples de depsipeptides antibiotiques cycliques.

2.3.1 Valinomycine

Cet antibiotique a une structure macromoléculaire composée de 3 fragments tétradepsipeptide identiques : acide D-hydroxyisovalérique-D-valine - acide L-lactique-L-valine. La valinomycine est l'ionophore macrocyclique naturel qui possède probablement les propriétés les plus intéressantes, et qui a joué le rôle le plus important dans la naissance de la chimie de la reconnaissance moléculaire.

a) Historique

Isolée en 1955 du *Streptomyces fulvissimus* par Brockmann et Schmidt-Kastner (72), la valinomycine a été synthétisée en 1963 par Shemyakin et coll. (73). La compréhension de son activité s'est faite en plusieurs étapes :

— En 1959, Mc Murray et Begg ont montré qu'elle produisait efficacement un découplage de la phosphorylation oxydante (74).

— Moore et Pressman ont ensuite mis en évidence le rôle de la valinomycine dans le transport des cations K^+ dans les mitochondries (1, 75). En insérant une électrode sélective à K^+ , ils ont constaté que la valinomycine provoque une disparition de K^+ et une apparition de H^+ . Ils en ont conclu que l'antibiotique catalyse l'échange K^+/H^+ à travers la membrane de la mitochondrie. En revanche, l'ion Na^+ n'est pas affecté et la sélectivité K^+/Na^+ est très élevée.

— Les analogues synthétiques obtenus par Shemyakin et coll. étant beaucoup moins efficaces que la valinomycine, l'hypothèse d'une activation d'un récepteur de la valinomycine contenu dans une protéine de transport mitochondrial, a été émise (76).

— Cependant Mueller et Rudin (77) ont montré que la valinomycine rend les membranes artificielles bi-couches perméables au cation K^+ , ce qui invalide l'hypothèse d'une action via un récepteur protéique. Les auteurs ont donc interprété le phénomène par la formation d'un canal. Or, la valinomycine transporte aussi K^+ à travers les membranes liquides qui sont trop épaisses pour qu'il puisse se former un canal. Par conséquent, l'hypothèse d'un passage par un porteur mobile (ionophore) s'est finalement imposée (78).

L'aptitude des ionophores à complexer les ions alcalins a été découverte en 1951 par Harned et coll. qui ont observé la solubilisation de sels alcalins dans l'hexane (79).

La stabilité des complexes de la nonactine avec les cations alcalins a été mesurée par Simon en 1967 (80a) et la structure du complexe nonactine — K^+ a été déterminée aux rayons X, la même année (80b).

b) Conformation

En solution. La conformation de la valinomycine libre en solution a été étudiée par différentes méthodes physiques : résonance magnétique nucléaire,

dichroïsme circulaire, dispersion rotatoire, spectroscopie infrarouge et Raman (69, 81-90) ainsi que par des calculs d'énergie conformationnelle (91).

Ovchinnikov et coll. (82) ont trouvé que cette conformation dépend de la polarité du solvant, et ils ont proposé trois formes A, B, C, en équilibre, dont les proportions diffèrent suivant les solvants (Fig. 2.6).

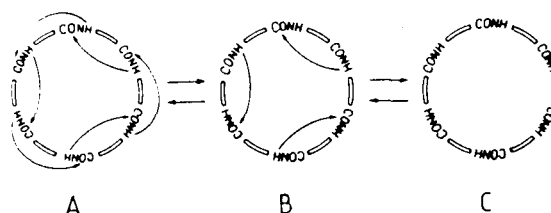


Figure 2.6 Conformations de la valinomycine selon la polarité du solvant. [D'après Y.A. Ovchinnikov et coll., *Tetrahedron*, **30**, 1871, 1974, (82)]. Les flèches symbolisent les liaisons hydrogène.

Dans les solvants non polaires (CCl_4 , octane) on trouve principalement la forme A de type « bracelet » comportant 6 liaisons hydrogène intramoléculaires de type $\text{NH}\cdots\text{OC}$. La forme « hélice » B à 3 liaisons H intramoléculaires prédomine dans les solvants de polarité moyenne. Dans la forme C proposée pour les solutions polaires, il n'y a pas de liaisons H intramoléculaires, tous les groupes NH étant liés aux molécules de solvant par liaisons H.

Dans la figure 2.7 on voit clairement les six liaisons H qui se forment en milieu non polaire (A) et les trois liaisons H formées en milieu faiblement polaire (B).

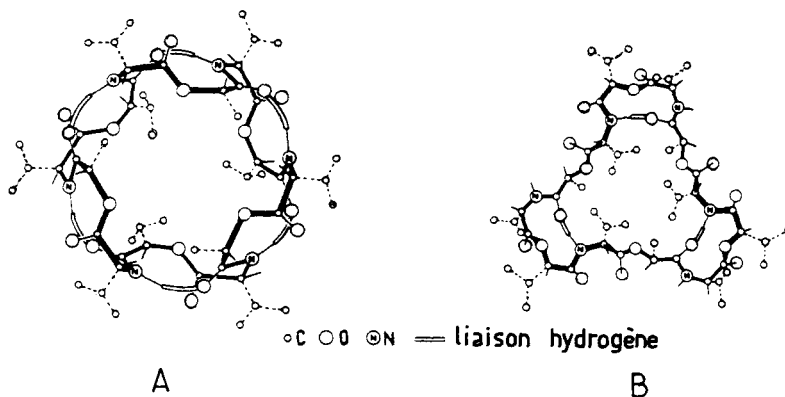


Figure 2.7 Détail des liaisons hydrogène des formes A et B de la valinomycine (82).

A l'état solide. Les études de diffraction aux rayons X de la molécule de valinomycine ont montré qu'elle ne présente pas une symétrie ternaire, mais une forme ellipsoïdale avec un pseudo-centre de symétrie (92 - 95) (Fig. 2.8a).

Cette forme est maintenue par 6 liaisons hydrogène : 4 entre les groupes NH et CO de l'amide sont du type $4 \rightarrow 1$ et les 2 autres entre NH et CO de l'ester du type $5 \rightarrow 1$ (Fig. 2.8b). Les 4 liaisons $4 \rightarrow 1$ forment un cycle à 10 chaînons et les liaisons $5 \rightarrow 1$ un cycle à 13 chaînons.

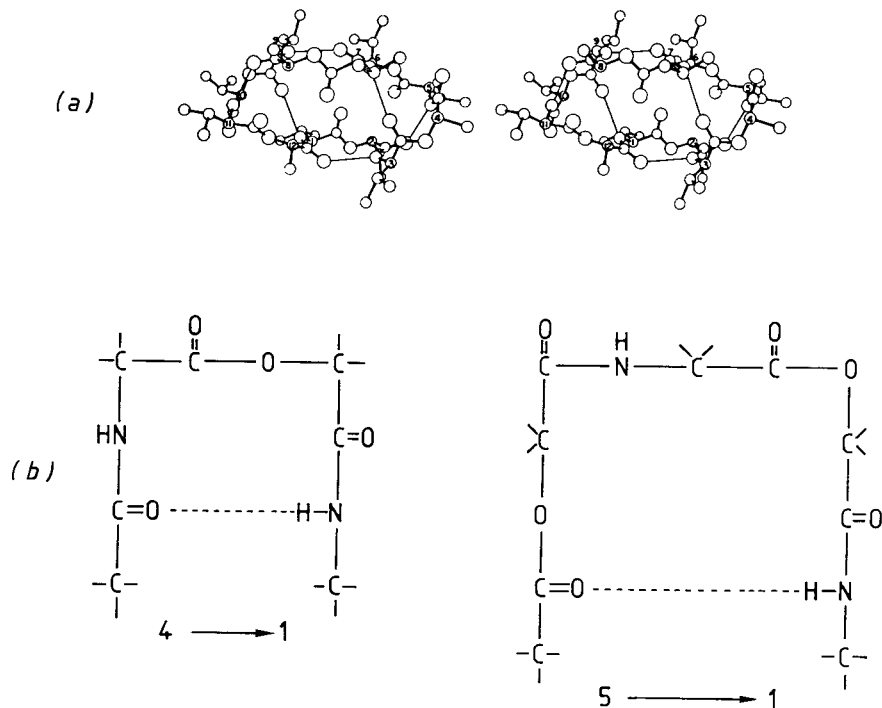


Figure 2.8 Conformation de la valinomycine à l'état cristallin (a) et détail des liaisons hydrogène (b). [D'après I.L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4379, 1975 (94)]. (a : vue stéréoscopique).

En solution, il peut exister un équilibre entre la forme à 4 liaisons $4 \rightarrow 1$ et 2 liaisons $5 \rightarrow 1$ et la forme à 6 liaisons $4 \rightarrow 1$ décrite plus haut (Fig. 2.6).

c) Complexe valinomycine- K^+

La complexation change la conformation en transformant les 2 liaisons de type $5 \rightarrow 1$, OCO...HN entre l'ester et l'amide, en liaison de type $4 \rightarrow 1$, NCO...HN entre 2 groupes amide (95, 41).

Le détail de ces transformations est illustré dans la figure 2.9 : les liaisons hydrogène 1 et 1' de type $5 \rightarrow 1$ (amide-ester) sont rompues; elles sont remplacées par des liaisons $4 \rightarrow 1$ (amide-amide) représentées par les deux flèches.

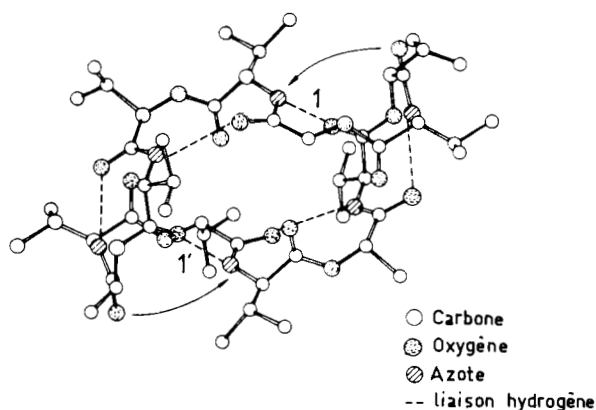


Figure 2.9 Transformation des liaisons hydrogène I et I' ($5 \rightarrow 1$) en liaisons hydrogène $4 \rightarrow 1$ lors de la complexation du cation K^+ . [D'après H. Hauptman et coll., *Science*, 176, 911, 1972, (92)].

La figure 2.10 donne une représentation « plane » de cette modification du réseau de liaisons hydrogène lors de la complexation.

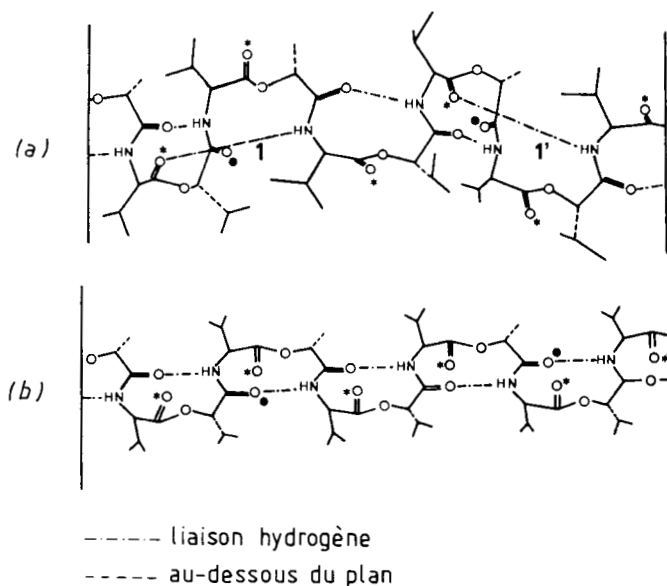


Figure 2.10 Liaisons hydrogène dans la valinomycine libre (a) et dans le complexe valinomycine- K^+ (b). (a) dans le ligand libre, deux cycles à 13 chaînons et quatre cycles à 10 chaînons sont formés par liaisons H de type $5 \rightarrow 1$ et $4 \rightarrow 1$. (b) dans le complexe, des cycles à 10 chaînons sont formés par liaisons H de type $4 \rightarrow 1$ (92).

La rupture des liaisons 1 et 1' permet de rendre les carbonyles des deux fonctions ester disponibles pour la coordination du cation.

Dans ce complexe à symétrie ternaire, le cation situé au centre d'un macrocycle à 36 chaînons, est lié de façon octaédrique aux 6 groupes carbonyle d'ester (94-97) (Fig. 2.11).

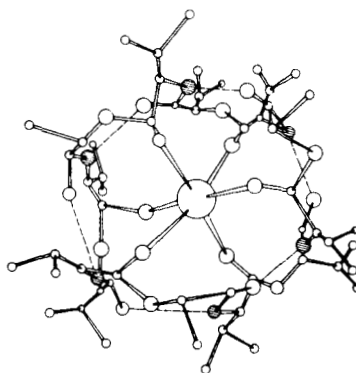


Figure 2.11 Structure du complexe valinomycine- K^+ . [D'après M. Dobler et coll., *Helv. Chim. Acta*, **58**, 432, 1975, (97)].

Tous les atomes d'oxygène des groupes carbonyle d'amide sont engagés dans des liaisons hydrogène (voir aussi figure 2.10b) qui stabilisent la conformation du cycle et entraînent une flexibilité limitée; de ce fait, un ajustement de la taille de la cavité n'est pas possible et la complexation est donc sélective : le diamètre de la cavité correspond à la taille de K^+ ou Rb^+ .

Toutes les chaînes latérales lipophiles sont orientées vers l'extérieur de la molécule, ce qui explique la solubilité du complexe dans les milieux peu polaires (membranes).

Un grand nombre d'analogues de la valinomycine ont été synthétisés par Ovchinnikov et coll. (98). On peut citer notamment l'énantio-valinomycine qui a la même activité antibiotique, ce qui exclut une interaction avec un récepteur énantiospécifique.

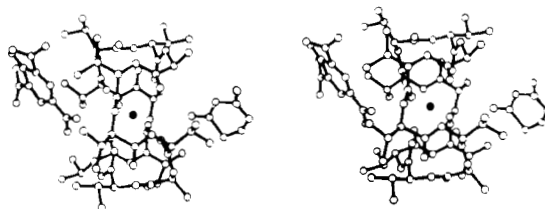


Figure 2.12 Structure du complexe valinomycine-picrate de potassium-xylène. L'anion picrate se trouve sur la gauche de la figure, le xylène sur la droite. [D'après L.K. Steinrauf et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5880, 1981, (99)]. (vue stéréoscopique).

Effet d'anion. Le cation K^+ semble bien caché à l'intérieur de la cavité de la valinomycine. Cependant, la structure cristalline du complexe picrate de potassium-valinomycine indique une interaction, faible mais réelle, entre l'atome d'oxygène du groupe *p*-nitro et le cation K^+ (99) (Fig. 2.12). Le fait que le picrate puisse entrer en interaction avec K^+ indique que ce cation n'est pas entièrement protégé et que l'accès peut avoir lieu par le haut ou le bas : ceci est en faveur d'une topologie de toroïde.

d) Complexe valinomycine- Na^+

La structure cristalline d'un complexe de la valinomycine avec le picrate de sodium montre qu'une molécule d'eau occupe le centre de la cavité et que l'ion Na^+ est déplacé de 2.3 Å par rapport à la position de K^+ (Fig. 2.13a).

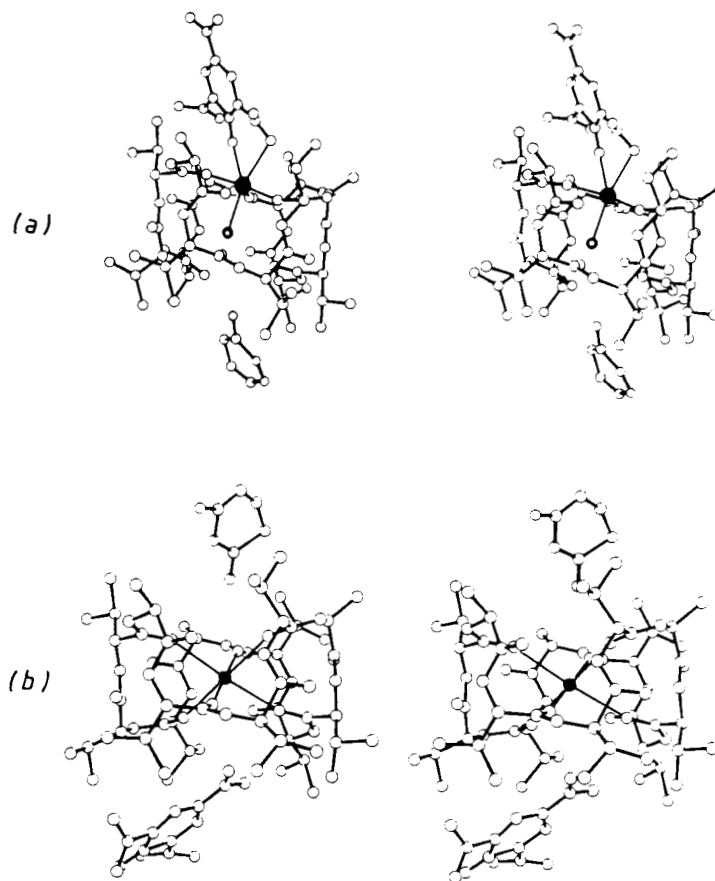


Figure 2.13 Structure du complexe valinomycine-picrate de sodium- H_2O (a). La molécule d'eau est représentée par le cercle en trait épais et le cation par le cercle plein. [D'après L.K. Steinrauf et coll. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4085, 1982, (100)]. Rappel à titre de comparaison de la structure valinomycine-picrate de potassium-xylène (b). (vues stéréoscopiques).

Il se trouve ainsi extérieur au cycle, lié aux 3 groupes carbonyle adjacents au résidu lactyle, ainsi qu'à la molécule d'eau et à 2 atomes d'oxygène de l'anion picrate (100).

Ces différences dans la coordination des cations Na^+ et K^+ (Fig. 2.13b) permettent d'expliquer les effets d'anions, tels que le picrate, sur le transport des cations dans les membranes, effets qui sont beaucoup plus importants pour Na^+ que pour K^+ .

Elles sont également à l'origine des spectres très différents des complexes valinomycine-sodium et valinomycine-potassium, en solution.

Sur la base de ces résultats il a été suggéré une symétrie d'ordre 6 pour la valinomycine dans les membranes, avec une molécule d'eau au centre de la cavité (100).

2.3.2 Beauvericine. Enniatines A et B

La beauvericine et les enniatines A et B sont des hexadepsipeptides, c'est-à-dire des macrocycles à 18 chaînons avec une alternance de fragments *D* et *L* (Fig. 2.14). Une différence importante avec la valinomycine est la méthylation des atomes d'azote des groupes amide. De ce fait, les liaisons hydrogène intramoléculaires sont absentes, ce qui entraîne une flexibilité plus grande du macrocycle et une sélectivité de complexation plus faible. De plus, la N-méthylation a une influence sur la position de l'équilibre conformationnel au niveau de la liaison peptidique; le remplacement de H par CH_3 rend la forme *cis* moins défavorisée par rapport à la forme *trans*, avec pour conséquence une mobilité accrue du macrocycle.

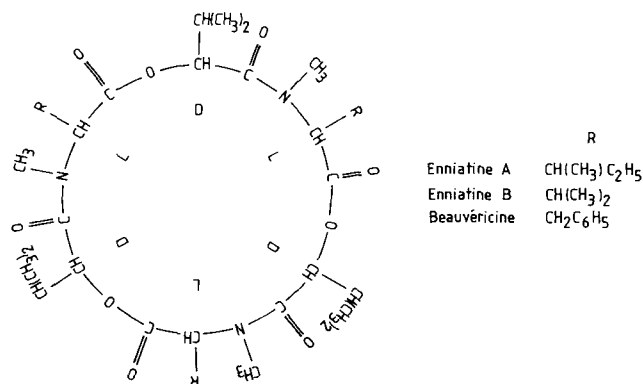


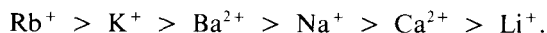
Figure 2.14 Structure des Enniatines A et B et de la Beauvericine.

Ces composés forment tous des complexes avec les métaux alcalins, Na^+ , K^+ et Cs^+ , mais aussi avec d'autres ions; plus particulièrement, la beauvericine forme des complexes avec Ca^{2+} et Ba^{2+} .

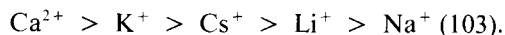
Parmi les composés de cette série les observations ont porté surtout sur la beauvericine et l'enniatine B.

a) Complexes de la beauvericine

La beauvericine complexe les cations alcalins (101) et, contrairement à la valinomycine, elle complexe aussi les cations alcalino-terreux (102). La sélectivité de transport à travers une membrane artificielle (chloroforme) est :



Cette sélectivité est différente avec d'autres membranes (liposomes, chromatophores) :



Il est à noter que dans ces dernières expériences, le calcium est transporté avec une charge apparente de +1. En outre, il a été constaté que les propriétés de transfert dépendent fortement de l'anion (101); ainsi en présence d'anion picrate la sélectivité est $\text{Ba}^{2+} > \text{Ca}^{2+}$ alors qu'avec l'anion chlorure une sélectivité inverse ($\text{Ca}^{2+} > \text{Ba}^{2+}$) est observée (104). La structure cristalline du complexe de la beauvericine avec le picrate de baryum a permis d'expliquer ces propriétés (104, 105). Cet adduit a une structure dimère 2 : 2 de la forme $(\text{Bv}, \text{Ba}, \text{Pic})_2 \cdot \text{Ba}^{2+} \cdot 2\text{Pic}^-$, composé « sandwich » avec une couche centrale de 3 anions picrate entre 2 cations Ba^{2+} , puis deux couches externes de beauvericine (Fig. 2.15).

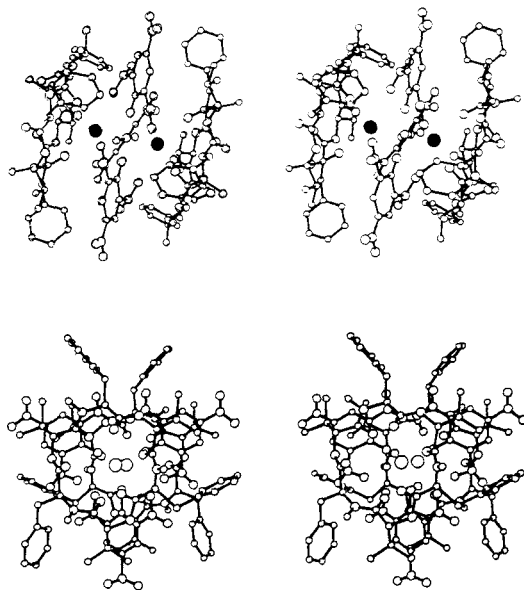


Figure 2.15 Structure du complexe beauvericine-picrate de baryum. Vues suivant les axes binaire (a) et ternaire (b). [D'après L.K. Steinrauf et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 2704, 1980, (104)]. (vues stéréoscopiques).

Cette association beauvericine-cation-anion explique à la fois la charge apparente de +1 et la forte sensibilité du transport à la nature de l'anion.

b) Complexes Enniatine - K^+

Les études physicochimiques de l'enniatine B libre en solution ont montré qu'il existe deux conformations en équilibre (106 - 108) (Fig. 2.16). La forme (a) prédomine en milieu apolaire, la forme (b) en milieu polaire et à l'état solide.

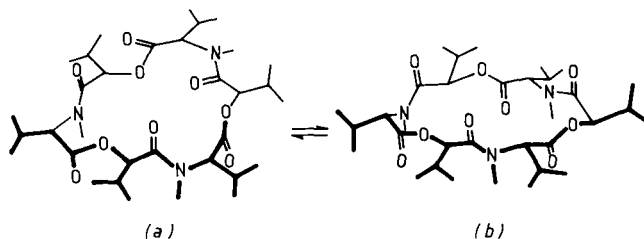


Figure 2.16 Conformations de l'enniatine B dans les solvants non polaires (a) et polaires (b).

La molécule se présente comme un tore, polaire à l'intérieur et apolaire à l'extérieur.

La conformation du complexe de potassium à l'état cristallin a été déterminée aux rayons X (109) et elle est identique à celle du complexe en solution déduite de l'analyse RMN (106).

Les six atomes d'oxygène des groupes carbonyle, disposés alternativement au-dessus et au-dessous du plan moyen, forment une sphère de coordination à peu près octaédrique (Fig. 2.17).

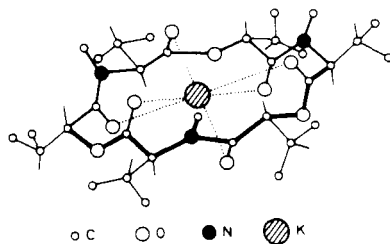


Figure 2.17 Structure du complexe enniatine B-potassium. [D'après Y.A. Ovchinnikov, *FEBS Letters*, **44**, 1, 1974, (107)].

Dans le solide, les molécules sont empilées en colonnes et des structures sandwich ont été proposées pour les complexes 2 :1 et 3 :2 en solution (107, 110) (Fig. 2.18).

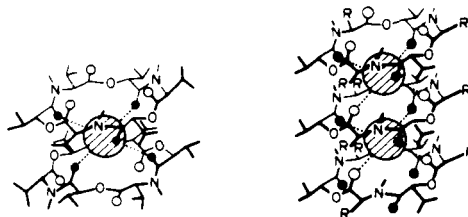


Figure 2.18 Structures possibles des complexes enniatine B-cation, de stœchiométries 2/1 et 3/2 (107, 110).

2.4. CYCLOPEPTIDES

Cette autre classe de composés macrocycliques est aussi abondamment rencontrée dans les systèmes biologiques. Cependant, comparés aux cyclopeptides, relativement peu de cyclopeptides naturels sont des complexants des cations alcalins ou alcalino-terreux.

2.4.1. Antamanide

L'antamanide est un décapeptide cyclique, renfermant uniquement des *L*-amino-acides (Fig. 2.19).

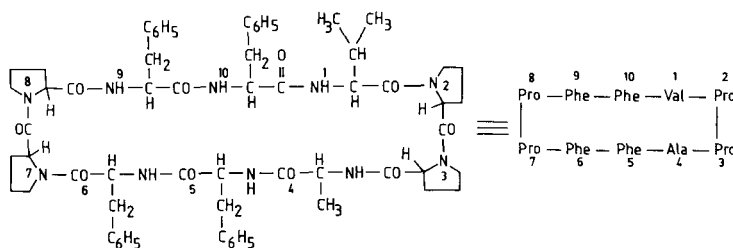


Figure 2.19 Structure de l'antamanide.

Il a été isolé de l'*Amanite phalloïde* par Wieland (111). Il empêche les manifestations toxiques dues à la phalloïdine, peptide du même champignon, dont il est l'unique antagoniste.

L'analyse aux rayons X de l'antamanide (112a) et du [Phe⁴, Val⁶] antamanide (Fig. 2.20), analogue symétrique et biologiquement actif de l'antamanide, a mis en évidence que la conformation des deux macrocycles est très proche (112b). La substitution des résidus 4 et 6 n'entraîne donc que de faibles modifications conformationnelles.

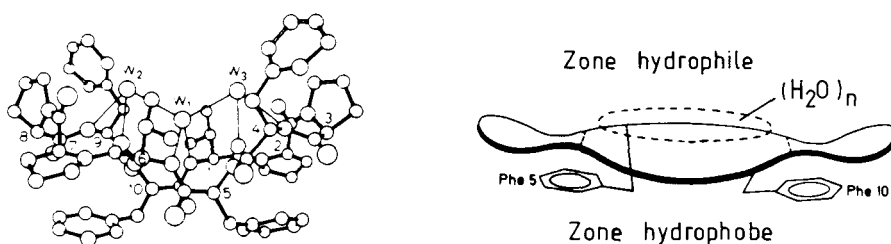


Figure 2.20 Conformation du [Phe⁴, Val⁶] antamanide. Les molécules d'eau sont représentées par W_n , et les lignes fines indiquent les liaisons hydrogène. [D'après I.L. Karle et coll., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **73**, 1782, 1976, (112b)]. Représentation schématique des zones hydrophile et hydrophobe. [D'après H.L. Lotter, *Z. Naturforsch.*, **39C**, 535, 1984, (112b)].

Dans les deux cas le cycle est allongé, relativement plan et renferme respectivement 4 ou 3 molécules d'eau liées aux groupes NH. Il existe seulement 2 liaisons hydrogène intramoléculaires de type $5 \rightarrow 1$. Deux liaisons peptidiques sont *cis* (Pro²-Pro³, Pro⁷-Pro⁸) les autres étant *trans*.

Un résultat important et un peu surprenant est à relever : la nature du milieu de cristallisation, solvant polaire ou apolaire, n'affecte pas la conformation du macrocycle, seul le nombre de molécules d'eau liées est sensible à ces variations (112b).

Les complexes antamanide-Li⁺ et [Ph⁴,Val⁶] antamanide-Na⁺ sont isostructuraux. Le cation est pentacoordiné par 4 atomes d'oxygène des

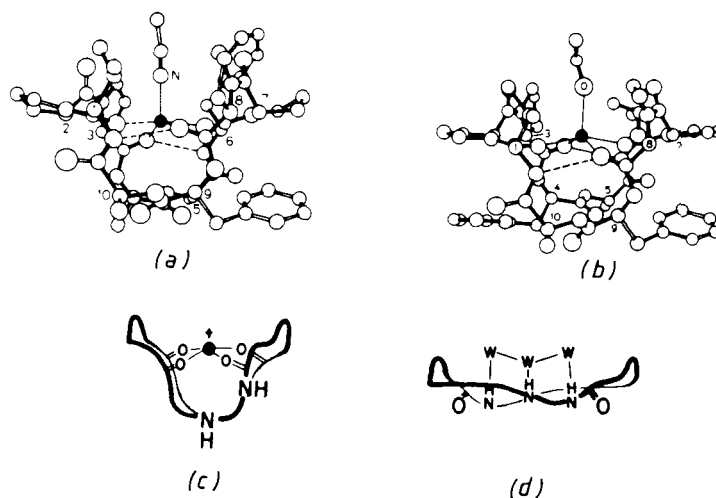


Figure 2.21 Structure du complexe Li⁺-antamanide (a) et du complexe Na⁺- [Phe⁴, Val⁶] antamanide (b). [D'après I.L. Karle et coll., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **70**, 1836, 1973, (113)]. Représentation schématique des formes complexée (c) et libre (d) des antamanides.

carbonyles et 1 molécule de solvant de cristallisation, respectivement l'acétonitrile et l'éthanol (113, 114) : il est localisé dans une cavité située au-dessus de la molécule, alors que la cavité inférieure reste vide (Fig. 2.21a et b). Dans ces complexes (Fig. 2-21c), la conformation du macrocycle est très différente de celle des cyclodécapeptides libres (Fig. 2.21d).

Relevons que, pour les antamanides libres ou sous forme complexée, les conformations observées à l'état solide ne sont pas toujours en accord avec les modèles postulés à partir d'études en solution (98, 115a).

Un grand nombre d'analogues de l'antamanide ont été synthétisés (98). L'énantioantamanide possède seulement 1/20 de l'activité antitoxique de l'antamanide, ce qui laisse à penser que cette activité est stéréospécifique, contrairement à celle de la valinomycine.

L'activité biologique dépendrait, non seulement de la complexation de Na^+ , mais également d'autres interactions. En effet, certains analogues de l'antamanide, bien que formant des complexes plus stables, sont totalement inactifs.

La complexation est une condition nécessaire, mais non suffisante; la présence de chaînes lipophiles et la chiralité jouent aussi un rôle et suggèrent la fixation du peptide sur un récepteur stéréospécifique.

Récemment, le rôle crucial de la lipophilie a pu être démontré à l'aide d'un autre dérivé de l'antamanide (115b). Ce composé, le cyclo [Val-Pro-Pro-Ala-Cha-Cha-Pro-Pro-Cha-Cha], est obtenu par hydrogénation des résidus phénylalanyle de l'antamanide en résidus cyclohexylalanyle (Cha).

Ce dérivé est dépourvu de toute activité antitoxique vis-à-vis de la phalloïdine, ceci malgré son aptitude à former des complexes avec des cations métalliques.

L'analyse aux rayons X de son complexe avec le cation Li^+ (Fig. 2.22) permet, par comparaison avec les structures précédemment décrites, d'expliquer cette absence d'activité.

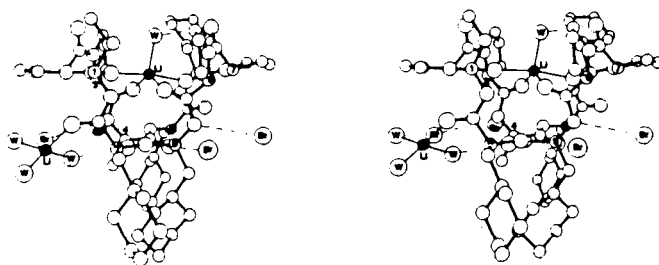


Figure 2.22 Structure du complexe $\text{Li}^+[\text{Cha}^5, \text{Cha}^6, \text{Cha}^9, \text{Cha}^{10}]$ antamanide. [D'après I.L. Karle, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **82**, 7155, 1985, (115b)]. (vue stéréoscopique).

En ce qui concerne les analogies, on peut noter que la conformation du macrocycle est très semblable dans tous les cas (Figs. 2.20 à 2.22), ce qui explique que le dérivé contenant les résidus Cha soit toujours un bon complexant des cations.

Les différences se situent au niveau de l'orientation des groupes Phe (Figs. 2.20, 2.21) et Cha (Fig. 2.22) par rapport à l'entité macrocyclique. Dans le cas des résidus Phe, les groupes phényle sont en quelque sorte plaqués contre le squelette macrocyclique ce qui confère à l'ensemble un caractère lipophile marqué (Fig. 2.20). Dans le cas des résidus Cha les groupes cyclohexyle sont fortement écartés du macrocycle, ce qui laisse la partie centrale (polaire) très accessible aux interactions avec le milieu extérieur. Cette accessibilité entraîne :

- la formation d'un second complexe avec Li^+ qui fixe plusieurs molécules d'eau,
- la formation de sept liaisons hydrogène (4 liaisons $\text{NH} \cdots \text{Br}^-$, 3 liaisons $\text{C}=\text{O} \cdots \text{HOH}$).

Toutes ces interactions ont pour conséquence la disparition du caractère lipophile de ce complexe et de ce fait, empêchent sa fixation sur la partie lipophile de la membrane, d'où perte de l'activité antitoxique. Rappelons que le mécanisme de protection postulé est la fixation de l'antamanide sur le site récepteur de la phalloïdine.

2.4.2 Gramicidine S

Un autre cyclodécapeptide naturel, la gramicidine S (Fig. 2.23a), présente aussi des propriétés antibiotiques, mais celles-ci ne sont pas liées à des propriétés de complexation ou de transport de cations.

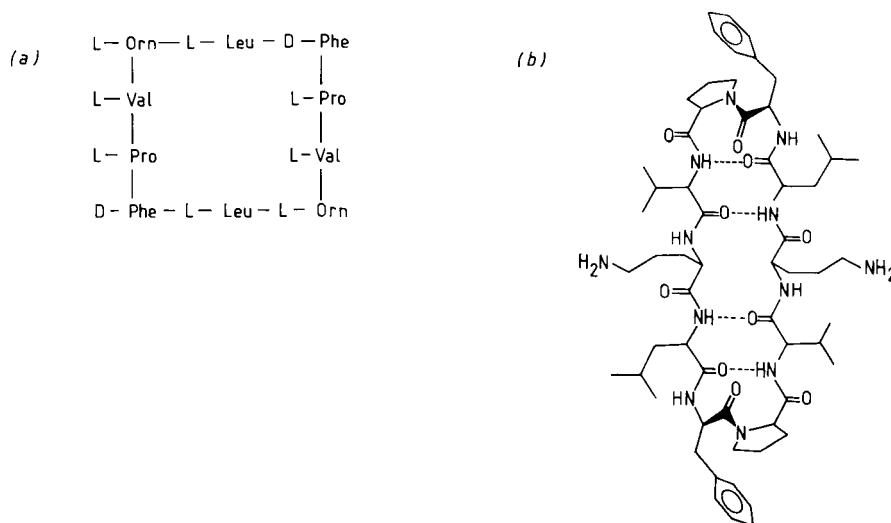


Figure 2.23 Structure de la gramicidine S. La figure *b* montre les quatre liaisons hydrogène qui stabilisent la conformation du macrocycle.

En effet, la gramicidine S ne forme pas de complexes avec les cations alcalins (116a). Cette absence de propriétés complexantes peut paraître surprenante si l'on compare ce composé à l'antamanide qui est aussi un cyclodécapeptide et qui, comme nous venons de le voir, complexe fortement les cations alcalins. Cette différence radicale entre ces deux cyclopeptides mérite un commentaire.

Dans le premier chapitre consacré aux complexes de macrocycles synthétiques nous avons vu que la *taille* du macrocycle est d'une importance primordiale; c'est elle qui détermine largement le type de complexe obtenu. Pour les macrocycles naturels ce terme joue toujours un rôle non négligeable, mais son importance est pondérée par d'autres facteurs, plus particulièrement par les liaisons hydrogène.

La structure de la gramicidine S (Fig. 2.23b) révèle un important réseau de liaisons hydrogène intramoléculaires qui stabilisent très fortement la conformation du macrocycle (116b). Il est probable que l'absence de propriétés complexantes soit liée à cette conformation très stabilisée, car la formation d'un complexe nécessiterait la rupture de ces quatre liaisons hydrogène (115a).

2.4.3 Cyclopeptides synthétiques

Nous avons déjà signalé dans la première partie l'importance jouée par les cyclopeptides dans la compréhension des états conformationnels des protéines « linéaires ». Un aspect complémentaire de ces investigations est l'étude des éventuelles propriétés complexantes de ces composés.

Une autre approche consiste à synthétiser, sur la base de composés cycliques naturels, des analogues cyclopeptidiques.

La synthèse et l'étude des cyclopeptides répondent donc à des motivations multiples, d'où l'intérêt porté par un grand nombre de laboratoires à ces substances. Nous n'aborderons que très brièvement ce vaste domaine.

a) Cyclo-(L-Pro-Gly)₃

L'enchaînement Pro-Gly est très abondant dans les protéines (collagène, élastine). L'association de ces deux amino-acides (ayant chacun, comme nous l'avons signalé plus haut, des propriétés très particulières : rigidité du cycle à 5 atomes; faible différence d'énergie entre les formes *cis* et *trans* de la liaison peptidique formée avec l'azote de la proline; faible encombrement stérique de la glycine) confère au niveau de leur localisation des caractéristiques spécifiques comme le changement de direction (retour de la chaîne).

L'importance du couple Pro-Gly a donc motivé son incorporation dans des systèmes cycliques comme, par exemple, le cyclo (L-Pro-Gly)₃ (117a).

La spectroscopie RMN et le dichroïsme circulaire ont montré l'existence de plusieurs conformères suivant la nature du solvant. Le cyclopeptide a une symétrie C₃ dans les solvants non polaires, avec des liaisons peptidiques *trans*

et 3 liaisons hydrogène de type 3 → 1 (coude γ) (Fig. 2.24a). La rigidité est assurée par ces liaisons H et les groupes proline.

En milieu polaire, la conformation n'est plus symétrique du fait de la présence d'une liaison peptidique *cis*. La structure de ce dernier conformère a été confirmée par une étude aux rayons X. On voit (Fig. 2.24b) qu'il n'y a pas de liaisons hydrogène intramoléculaires dans cette conformation, mais formation d'un dimère (Fig. 2.24c) par liaisons hydrogène intermoléculaires (117c).

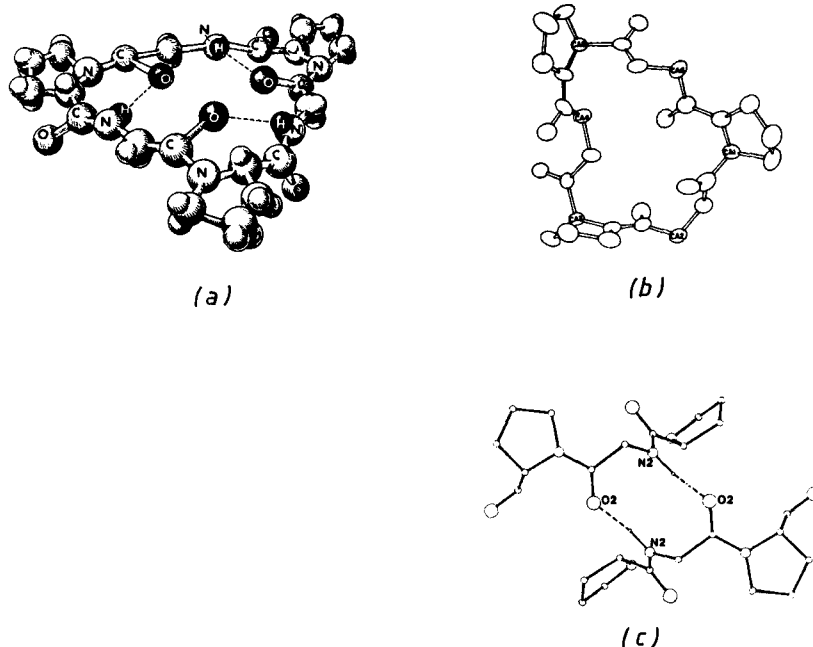


Figure 2.24 Conformations du cyclo (L-Pro-Gly)₃ : en milieu peu polaire (a), en milieu polaire (b). Dans ce dernier cas, la structure aux rayons X révèle l'existence de dimères (c). [D'après E.R. Blout et coll., « Peptides, polypeptides and proteins », John Wiley and Sons, 1974, p. 266; *Acc. Chem. Res.*, **9**, 106, 1976, (117a)] et K.I. Varughese et coll., *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **79**, 4519, 1982, (117c)].

Les études en solution ont montré que le cyclo(L-Pro-Gly)₃ forme des complexes avec de nombreux cations (117b). En ce qui concerne les cations alcalins, il présente une sélectivité pour Li⁺ et Na⁺, vis-à-vis de K⁺ et des cations plus gros. Le complexe avec Ca²⁺ a une constante de stabilité de $1,1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ dans l'acétonitrile. Avec Mg²⁺, trois types de complexes se forment avec des stoechiométries, Mg²⁺ : ligand, de 2 : 1, 1 : 1 et 1 : 2. Dans tous ces complexes, l'hexapeptide a une symétrie C₃ (toutes les liaisons peptidiques sont *trans*), mais il perd les liaisons hydrogène intramoléculaires du cyclopeptide libre (Fig. 2.25a).

A l'état solide, l'étude cristallographique de quelques complexes isolés complète et nuance les résultats observés en solution.

Ainsi avec Ca^{2+} un complexe sandwich (2 ligands : 1 Ca^{2+}) est obtenu (Fig. 2.25b). Le cation est coordonné octaédriquement par six groupes carbonyle de résidus glycyle.

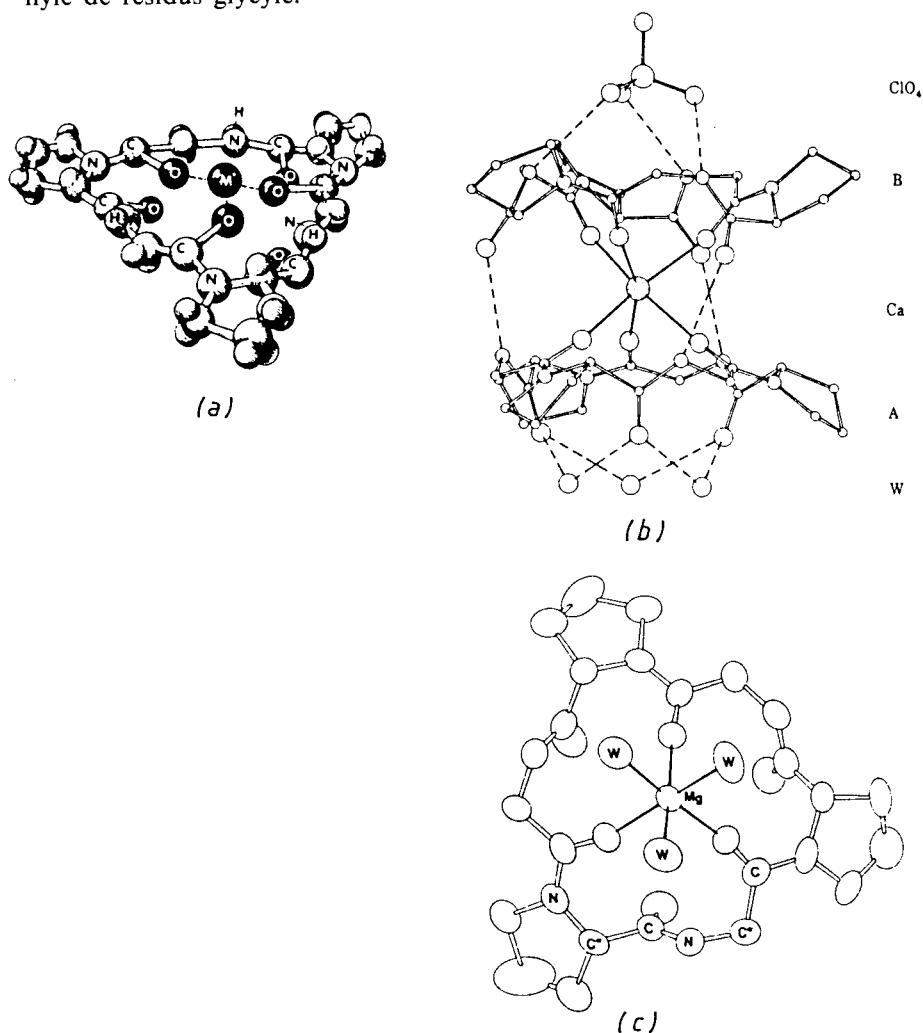


Figure 2.25 Complexes formés avec le cyclo (L-Pro-Gly)₃ : structure schématique en solution (a); structure du complexe 2 ligands/ Ca^{2+} (b); structure du complexe 1/1 avec Mg^{2+} (c). [D'après K.I. Varughese et coll., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **79**, 4519, 1982, (117c)].

Les deux cyclopeptides ont des conformations différentes. Dans le macrocycle A les carbonyles des résidus Gly et Pro sont orientés de part et d'autre du plan du macrocycle; les C=O des résidus Pro forment des liaisons

hydrogène avec plusieurs molécules d'eau. Dans le macrocycle B, tous les carbonyles sont orientés vers l'intérieur, ce qui permet aux C=O (Pro) de former trois liaisons hydrogène avec les groupes NH (Gly) du macrocycle A. De plus les NH (Gly) du cycle B forment des liaisons hydrogène avec l'anion ClO_4^- (117c, d). Il est possible que la différence entre la stoechiométrie en solution (1 :1) et celle observée à l'état solide (2 :1) ait pour origine la forte stabilisation de ce dernier complexe par le vaste réseau de liaisons hydrogène.

Avec Mg^{2+} , l'étude aux rayons X du complexe 1 :1 montre (Fig. 2.25c) que la coordination du cation est assurée par trois carbonyles (Gly) et trois molécules d'eau (117c).

Notons enfin que le cyclo (Pro-Gly)₃ forme aussi des complexes avec des sels d'ammonium et plus particulièrement avec des sels d'acides (117e).

b) Cyclo-(D-Val-L-Pro-L-Val-D-Pro)₃, Prolinomycine

Prenant comme base la valinomycine, archétype des ionophores naturels, de nombreux analogues ont été synthétisés par différents groupes.

Dans un article ancien, décrivant la synthèse de la prolinomycine, les auteurs exposent très clairement la démarche qu'ils ont suivie pour la conception de ce composé. Dans cet analogue cyclopeptidique de la valinomycine, synthétisé par Gisin et Merrifield (118), les liaisons ester de la valinomycine sont remplacées par des liaisons peptidiques assurées par les groupes proline. Il complexe les métaux alcalins plus fortement que la valinomycine, mais les transporte plus lentement à travers les membranes lipidiques (119 - 122).

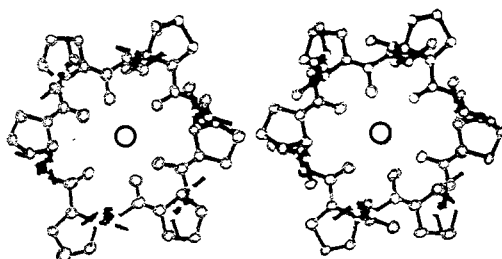


Figure 2.26 Structure du complexe Rb^+ -prolinomycine. [D'après L.K. Steinrauf et coll., *Acta Cryst.*, **B36**, 1052, 1980, (123)]. (vue stéréoscopique).

La structure du complexe de rubidium (Fig. 2.26) a été étudiée aux rayons X et a mis en évidence l'influence « structurante » de la proline (123). La rotation restreinte au niveau des résidus proline entraîne une diminution de la mobilité conformationnelle de la prolinomycine, mobilité importante dans les processus de complexation et de décomplexation. Ceci peut expliquer que, bien que meilleur complexant que la valinomycine, ce cyclopeptide est un moins bon transporteur.

D'autres analogues cyclopeptidiques de la valinomycine ont été synthétisés et étudiés : cyclo-(L-Val-Gly-Gly-L-Pro)₃, cyclo(L-Ala-Gly-D-Phe-L-Pro)₃ (124-125).

c) Cyclopeptide chargé

Un bon exemple de construction « sur mesure », en vue d'obtenir des propriétés définies, est l'élaboration d'un cyclooctapeptide artificiel sélectif de l'ion Ca^{2+} , le cyclo [Glu-Sar-Gly(N-décy)-Gly]₂, (126). Il contient (Fig. 2.27) :

- deux fonctions ionisables afin de former un complexe neutre avec un cation divalent;
- un site de complexation, de taille adaptée à Ca^{2+} ; il est constitué par les deux groupes carboxylate et les carbonyles du cyclopeptide; la disposition des groupes carboxylate favorise la complexation d'un cation M^{2+} plutôt que celle de 2M^{+} ;
- deux chaînes en C_{10} pour rendre le composé lipophile.

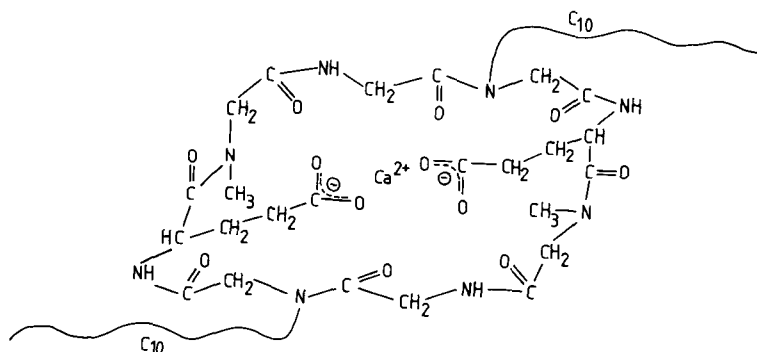


Figure 2.27 Structure schématique d'un cyclooctapeptide synthétique sélectif vis-à-vis du cation Ca^{++} (126).

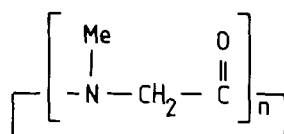
Effectivement, ce peptide, dissous dans le chloroforme, extrait sélectivement l'ion Ca^{2+} d'une solution aqueuse avec une stoechiométrie 1:1. Il n'extrait pas les ions Mg^{2+} , K^{+} , ou Na^{+} . Il n'extrait pas non plus Cl^{-} , ce qui montre qu'il y a bien déprotonation des deux fonctions acide carboxylique.

d) Peptides cycliques de la sarcosine

La sarcosine (N-méthylglycine) est un amino-acide assez peu répandu dans les constituants naturels (il est présent par exemple dans les deux cycles à 16 atomes de l'actinomycine D).

La liaison peptidique formée avec la sarcosine présente différentes particularités qui sont liées à la présence d'un substituant méthyle sur l'atome d'azote : accessibilité quasiment égale des conformations *cis* et *trans*; absence de possibilité de formation de liaison hydrogène intramoléculaire.

Un cyclopeptide de type (Sar)_n devrait donc permettre d'étudier les propriétés conformationnelles intrinsèques d'une séquence polypeptidique, études non perturbées par la présence de substituants en C_α ou par la formation de liaisons hydrogène. Afin d'accéder à ces caractéristiques, une série de peptides cycliques de la sarcosine de formule générale I (Fig. 2.28) a été synthétisée (127, 128).



1, n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10

Figure 2.28 Formule générale de cyclopeptides dérivés de la sarcosine.

Plusieurs constatations surprenantes ont été faites lors des études conformationnelles en solution (RMN) et à l'état solide (RX).

Concernant les cycles moyens n=3 (conformation *cis, cis, cis*) et n=4 (Fig. 2.29a) la caractéristique marquante est la haute barrière d'inversion des cycles; cette barrière est attribuée à l'encombrement stérique des groupes méthyle.

Pour les cycles plus grands (n=5,6,7,8,10), dont les structures aux rayons X sont données dans la figure 2.29, on note généralement des séquences constituées uniquement de fonctions amide *cis* ou de fonctions amide *trans* comme par exemple c,c,c,t,t, ou c,c,t,t,c,c.

Un autre aspect étonnant, découlant de ces séquences, est la formation de segments d'hélice dont la nature a pu être précisée grâce aux angles de torsion Φ et ψ.

Définition des angles de torsion Φ et ψ. Dans une chaîne peptidique, deux groupes amide successifs sont reliés par un carbone (C_α). Dans cet ensemble les seules rotations possibles sont celles autour des liaisons NC_α (Φ) et C_αC (ψ); ces rotations sont représentées dans la figure 2.30.

Les angles de torsion Φ et ψ permettent de définir la conformation locale; celle-ci peut être représentée par un point (Φ, ψ) sur un diagramme à deux dimensions (diagramme de Ramachandran ou carte conformationnelle). Pour un polypeptide ayant i résidus on peut ainsi tracer l'ensemble des valeurs (Φ_i, ψ_i) et obtenir des renseignements sur la conformation de la molécule. Si les points (Φ, ψ) sont très dispersés, la chaîne ne présente pas d'arrangement

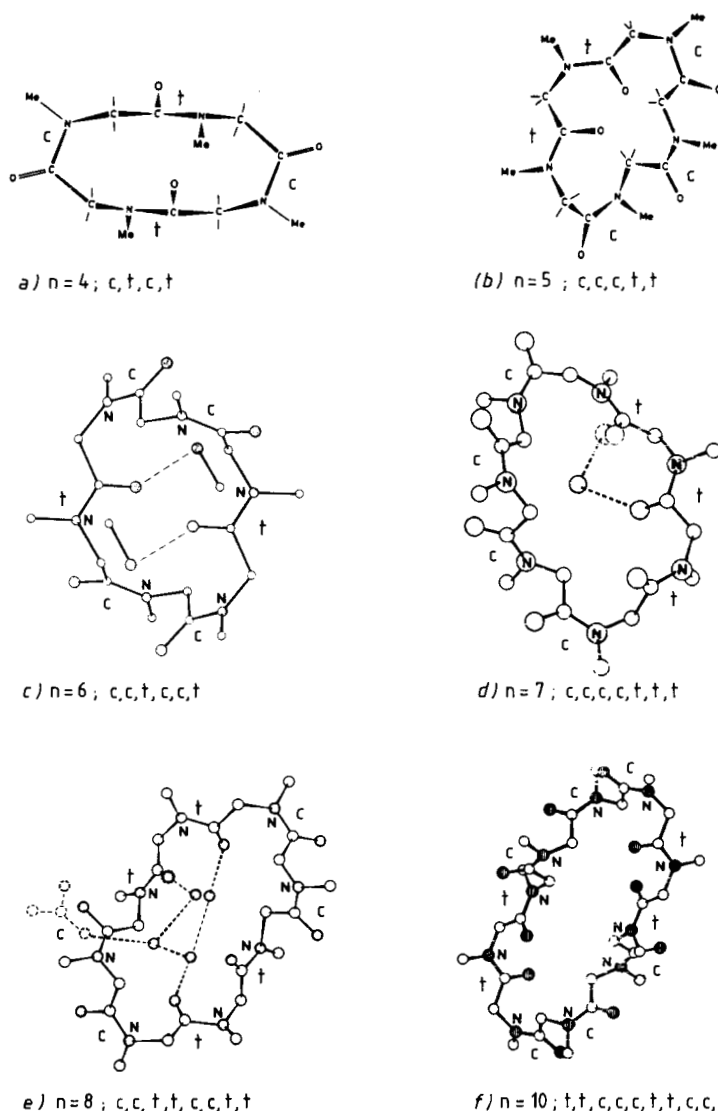


Figure 2.29 Conformations des cyclotétra-, cyclopenta-, cyclohexa-, cyclohepta-, cycloocta- et cyclodéca-sarcosyle. [D'après K. Titlestad, *Acta Chem. Scand.*, **B29**, 153, 1975, (127) et P. Groth, *ibid.* **A30**, 840, 1976; **A31**, 232, 1977, (128)].

régulier. Si, par contre, tous les points se trouvent dans une même zone, la conformation de la chaîne polypeptidique présente une structure régulière.

En reportant les valeurs des couples (Φ , ψ), de tous les composés de la figure 2.29, sur un diagramme (Fig. 2.31), Dale et coll. ont constaté que tous les points se trouvent dans une même zone : Φ de -70 à -95° et ψ autour de 180° (les trois points éloignés de cette zone ont été justifiés).

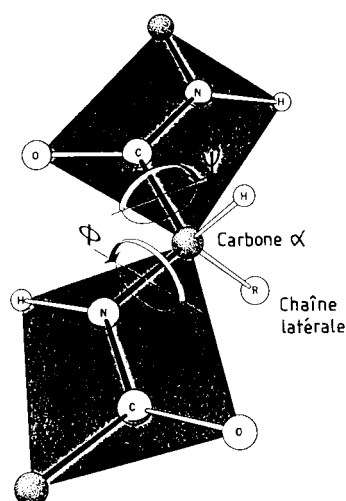


Figure 2.30 Définition des angles de torsion Φ et ψ dans une chaîne peptidique.

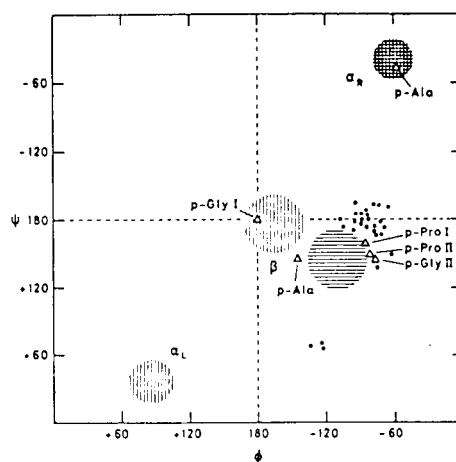


Figure 2.31 Carte conformationnelle (diagramme de Ramachandran) des peptides cycliques de la sarcosine (voir Fig. 2.28 et 2.29). Les valeurs (Φ , ψ) de ces composés sont représentées par des points. Les zones hachurées correspondent aux régions caractéristiques de certains enchainements ou conformations. [D'après J. Dale et coll., *Acta Chem. Scand.*, **B31**, 523, 1977, (129)].

L'ensemble des points est proche de la zone des polyprolines I (hélice avec liaisons amide *cis*) et II (hélice avec liaisons amide *trans*) ainsi que de la zone de la polyglycine II (hélice sans liaisons hydrogène) (129).

Ainsi, malgré une importante disparité dans la taille des cycles, on constate une grande homogénéité conformationnelle. La formation de segments d'hélice explique la haute barrière d'inversion de cycle qui est observée pour les $(\text{Sar})_n$ quand $n=5,6,7,8,10$.

En résumé, les études conformationnelles ont montré une étonnante homogénéité conformationnelle des cycles, malgré le fait que ceux-ci contiennent des liaisons amide *cis* et *trans* et qu'ils ne soient pas stabilisés par liaisons hydrogène. Les barrières d'inversion des cycles sont élevées, ce qui a été attribué, pour les petits cycles, à la gêne stérique provoquée par les groupes N-méthyle et pour les grands cycles, au repliement de la chaîne en segments d'hélice.

Certains cycles ($n=6,8$) manifestent des propriétés complexantes; ainsi l'octamère dissout KSCN dans l'acétone (127).

2.5 LES DEPSIDES ET LEURS COMPLEXES MÉTALLIQUES

Les macrocycles de cette classe de composés naturels, à la différence de tous ceux mentionnés plus haut, ne contiennent pas de liaison peptidique, mais uniquement des liaisons de type ester (lactone) ainsi que des fonctions éther.

2.5.1 Nactines

Les nactines (Fig. 2.32) sont des tétralactones cycliques à 32 chaînons, isolées de diverses espèces d'*Actinomyces*, dont cinq homologues sont connus : nonactine, monactine, dinactine, trinactine, tétranactine

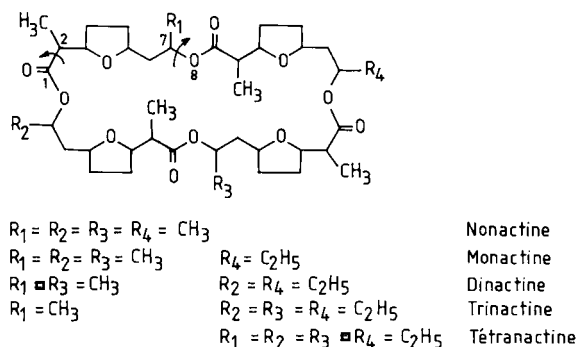


Figure 2.32 Depsides.

Les études de structure les plus approfondies ont été faites sur la nonactine et la tétranactine (130). L'analyse aux rayons X a révélé des différences de conformation considérables et assez surprenantes si l'on considère que la

différence entre ces deux composés se situe au seul niveau des substituants R (CH_3 ou C_2H_5). Alors que la nonactine (Fig. 2.33a) a une conformation de symétrie S_4 , la tétranactine est de forme allongée (Fig. 2.33b). La dinactine, pour sa part, a une structure asymétrique intermédiaire et son énergie conformationnelle est la plus faible des trois nactines (131).

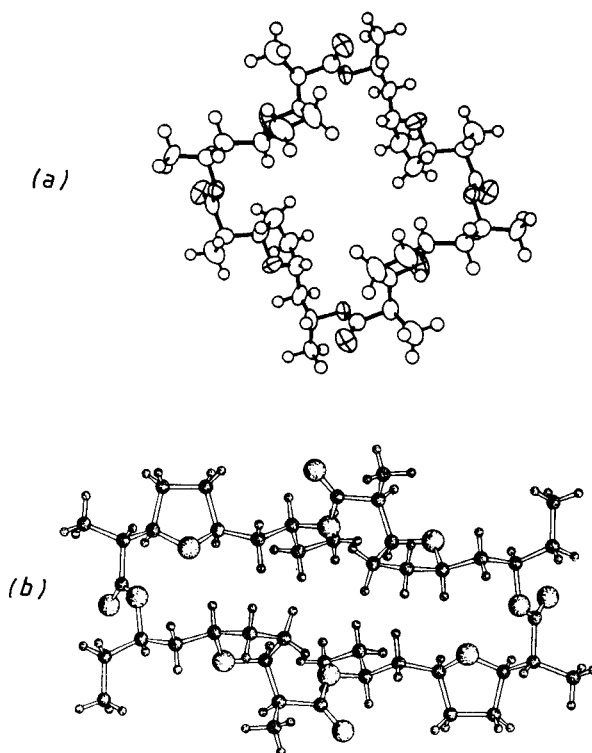
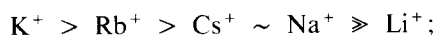


Figure 2.33 Structures de la nonactine (a) et de la tétranactine (b). [D'après M. Dobler, *Helv. Chim. Acta* **55**, 1371, 1972 et Y. Nawata et coll., *Acta Cryst.*, **B30**, 1047, 1974, (130)].

Les études spectroscopiques des conformations en solution indiquent une appréciable liberté de rotation autour de la majorité des liaisons du macrocycle. Il en résulte que de nombreux conformères sont présents en solution (132).

Les ionophores nactiniques complexent les ions alcalins avec une sélectivité décroissante :



NH_4^+ est également fortement complexé (80, 133).

La complexation entraîne de notables changements conformationnels résultant de la rotation des atomes d'oxygène des groupes carbonyle vers

l'intérieur de la molécule. Quoique les conformations de la nonactine et de la tétranactine soient distinctes à l'état libre, celles de leurs complexes alcalins sont similaires (80b, 134).

L'indice de coordination des ions est égal à 8, avec un arrangement cubique plus ou moins déformé; les sites de complexation sont les 4 atomes d'oxygène des groupes ester et les 4 atomes d'oxygène des groupes tétrahydrofuranne. Cet agencement est illustré dans la figure 2.34 qui représente le complexe K^+ -nonactine (80b).

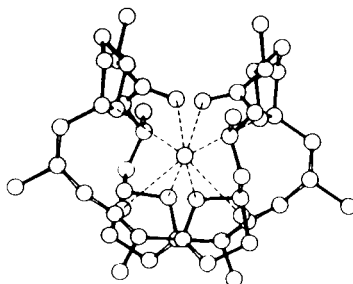


Figure 2.34 Conformation du complexe nonactine- K^+ . (D'après J.D. Dunitz et coll., *J. Mol. Biol.*, **30**, 559, 1967, (80b).

Cette structure révèle les caractéristiques requises pour un bon ionophore :

- le cation est bien masqué par le ligand;
- la périphérie présente un caractère lipophile (dans le cas de la tétranactine celui-ci est particulièrement marqué).

Bien que les complexes des métaux alcalins aient des formes analogues, les sélectivités sont très différentes; elles s'expliquent par le degré de complémentarité substrat-récepteur déterminé, d'une part par les distances entre l'ion alcalin et les atomes donneurs du ligand et, d'autre part, par les contraintes imposées au ligand.

Dans le complexe du potassium avec la nonactine, les distances entre le cation et les atomes d'oxygène des éthers ($K^+ \cdots O = 2,81\text{-}2,88 \text{ \AA}$) sont un peu plus grandes que celles avec les atomes d'oxygène des carbonyles ($K^+ \cdots O = 2,73\text{-}2,81 \text{ \AA}$), ces dernières étant à peu près égales à la somme des rayons ioniques de K^+ ($1,33 \text{ \AA}$) et du rayon de Van der Waals de l'oxygène ($1,40 \text{ \AA}$) (135).

Dans le cas du complexe avec le sodium, les atomes d'oxygène des carbonyles sont plus proches du cation (distance $Na^+ \cdots O$ de $2,40\text{-}2,44 \text{ \AA}$), mais les distances $Na^+ \cdots O$ des éthers, de $2,74$ à $2,79 \text{ \AA}$, sont beaucoup plus grandes que la somme des rayons ioniques et de Van der Waals, $2,35 \text{ \AA}$; l'interaction électrostatique des éthers est donc beaucoup plus faible, ce qui conduit à une distorsion de l'arrangement de coordination cubique (136). La cavité est seulement partiellement capable de s'adapter au cation plus petit,

ce qui explique la stabilité plus faible des complexes de Na^+ . L'ion Li^+ est beaucoup trop petit pour provoquer une interaction favorable avec le ligand.

Dans les complexes du sodium et du potassium avec la tétranactine, des constatations identiques à celles faites avec la nonactine ont été publiées (134). Cette similarité entre les deux nactines est illustrée graphiquement dans la figure 2.35. Les courbes indiquent les variations des distances entre le cation alcalin et les atomes d'oxygène de carbonyle ou d'éther, en fonction du rayon ionique du cation (69). L'incorporation d'ions plus gros que K^+ , tels que Rb^+ et Cs^+ , conduit à l'expansion de la cavité (134, 137), avec un léger déplacement vers l'extérieur des oxygènes des carbonyles, ce qui se traduit par une modification des angles de torsion autour des liaisons ester. Ces déformations, surtout importantes dans le cas de Cs^+ , expliquent la plus faible stabilité de ce complexe.

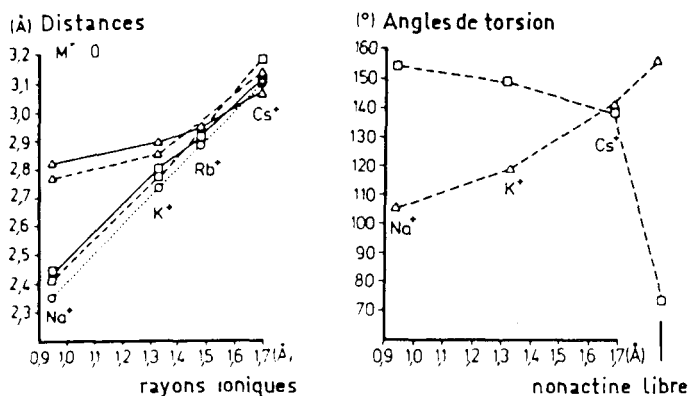


Figure 2.35 a) Distances entre le cation alcalin et les atomes donneurs du ligand dans les complexes de la nonactine (trait discontinu) et de la tétranactine (trait continu) en fonction du rayon du cation. Δ = distance moyenne entre le cation et les atomes d'oxygène de la fonction éther. $\square$: distance moyenne entre le cation et les atomes d'oxygène des groupes carbonyle. $\circ$: somme des rayons ioniques du cation central et du rayon de Van der Waals de l'oxygène (distance théorique $\text{M}^+ \dots \text{O}$). b) Angles de torsion autour des liaisons ester dans les complexes de la nonactine entre C_7 et O_8 (Δ) et entre C_1 et C_2 ($\square$), en fonction du rayon ionique du cation (les angles de torsion concernés sont représentés dans la figure 2.32). [D'après Y. Nawata et coll., *Acta Cryst.*, **B33**, 52, 1977, (137)].

Alors que dans les complexes des cations alcalins, les distances entre le cation et les atomes d'oxygène des éthers sont plus grandes que les distances entre le cation et les atomes d'oxygène des carbonyles, l'inverse est observé dans les complexes du cation ammonium (138, 140). La figure 2.36 représente la structure du complexe NH_4^+ -nonactine.

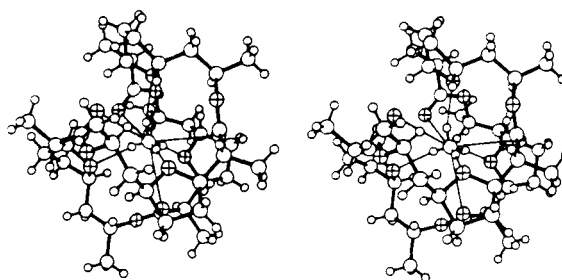


Figure 2.36 Vue stéréoscopique du complexe NH_4^+ -nonactine. [D'après M. Dobler et coll. *Helv. Chim. Acta.*, **59**, 614, 1976, (138)].

Le groupe ammonium forme 4 fortes liaisons hydrogène avec les atomes d'oxygène des éthers ($\text{NH}\cdots\text{O} = 2,86 \text{ \AA}$), mais il est en interaction plus faible avec les atomes d'oxygène des carbonyles ($\text{N}\cdots\text{O} = 3,08 \text{ \AA}$) (138). Les mêmes caractéristiques se retrouvent dans le complexe NH_4^+ -tétranactine ($\text{NH}\cdots\text{O}$ éther = $2,89 \text{ \AA}$; $\text{N}\cdots\text{O}$ carbonyle = $3,00 \text{ \AA}$) (139-140). L'interaction par liaisons H explique la forte stabilité de ces complexes.

2.5.2 Analogues synthétiques des nactines

Une série de macrotétrolides de structure voisine de celle des nactines a été synthétisée (141, voir aussi réf. 165 dans la première partie).

Deux types de modèles ont été élaborés (Fig. 2.37). Par l'alternance des fonctions éther et ester, le composé B est plus proche des nactines que le composé A.

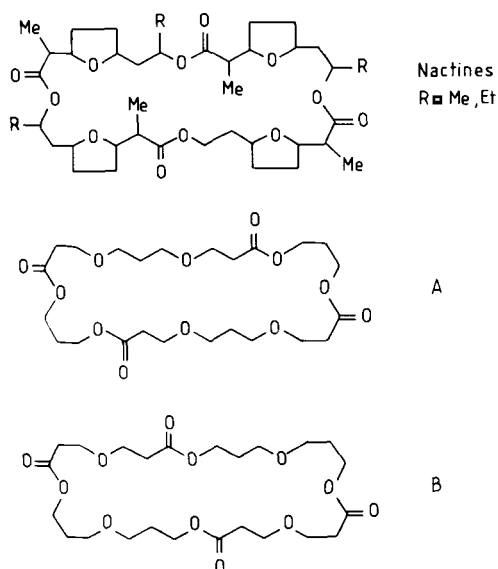


Figure 2.37 Synthèse d'analogues synthétiques (A et B) des nactines (141).

Pour le modèle A, le schéma synthétique est donné dans la figure 2.38.

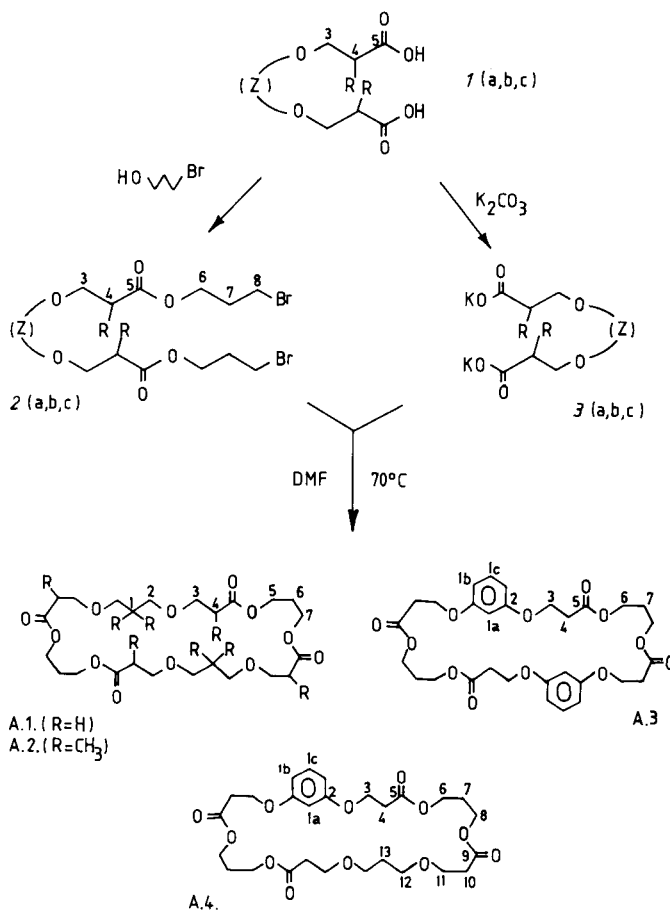


Figure 2.38 Schéma de synthèse des analogues nactiniques de type A (141).

Suivant la nature de Z, les produits A₁, A₂, A₃, A₄ sont obtenus. Les rendements de l'étape de cyclisation (sans haute dilution) sont compris entre 50 et 80 %; mais les difficultés de purification ne permettent d'obtenir les produits purs qu'avec des rendements de 25 à 50 %. Ces dernières remarques s'appliquent aussi à la synthèse des modèles de la série B (Fig. 2.39).

Leurs propriétés ionophores, bien que moins importantes que celles des éthers-couronnes, montrent que certains d'entre eux sont aptes à transporter les cations. La sélectivité K⁺/Na⁺ est cependant inférieure à celle des nactines et des éthers-couronnes classiques. En revanche, une assez bonne

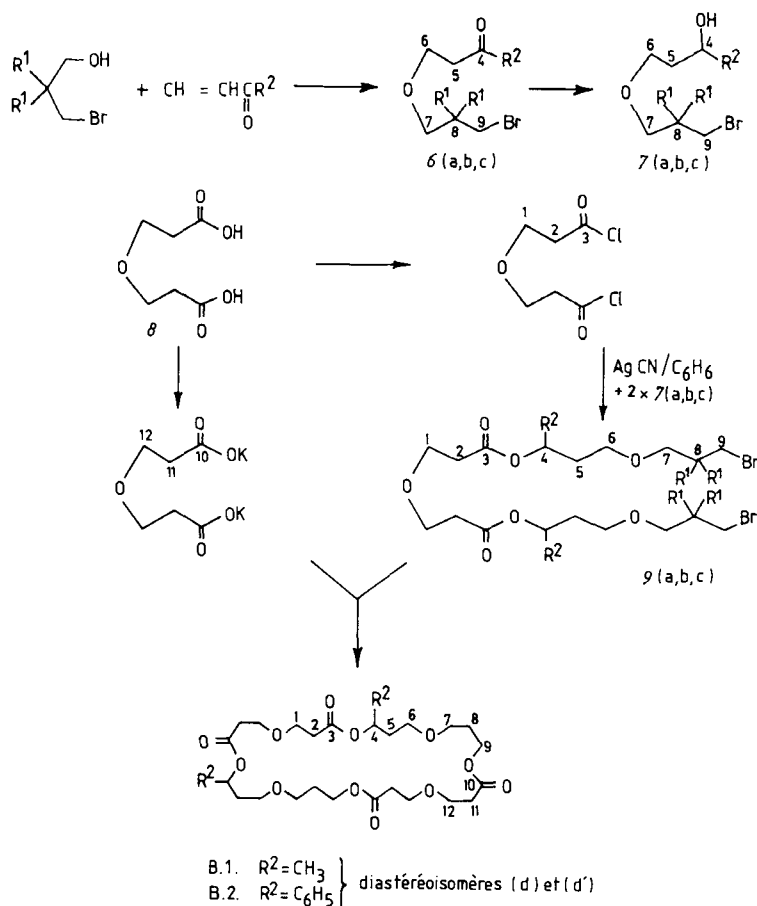


Figure 2.39 Schéma de synthèse des analogues nactiniques de type B (141).

sélectivité Rb^+/K^+ est observée avec plusieurs de ces composés, par exemple avec le macrocycle B.2(d) de la figure 2.39.

De nombreux autres analogues nactiniques de la série B ont été décrits récemment; afin de rendre le macrocycle plus rigide, des centres hétérocycliques ont été introduits (142).

2.6 CANAUX MOLÉCULAIRES TRANSMEMBRANAIRES

Un perpétuel mouvement d'ions se produit entre les milieux intra- et extra-cellulaires. Les membranes cellulaires, constituées de bicouches lipidiques à faible constante diélectrique, présentent une forte barrière à la

pénétration des ions. De ce fait, la simple diffusion ne peut être considérée comme étant le mécanisme opérant dans les systèmes biologiques. Deux processus permettent d'abaisser la barrière à la pénétration des ions. Le premier utilise un *transporteur* qui diffuse dans la membrane; le deuxième se fait par formation d'un *canal* transmembranaire (143).

2.6.1 Gramicidines

Les gramicidines A, B et C (Fig. 2.40) ont été isolées du mélange antibiotique produit par le *Bacillus brevis*. Ce sont des pentadécapeptides linéaires avec un groupe formyle bloquant un azote terminal et l'éthanolamine comme autre groupe terminal (144).

Valine-gramicidine_A:

HCO-L-Val-Gly-L-Ala-D-Leu-L-Ala-D-Val-L-Val-D-Val-L-Try-D-Leu L-Try-D-Leu-L-Try-D-Leu-L-Try-NHCH₂CH₂OH

Valine-gramicidine_B:

HCO-L-Val-Gly-L-Ala-D-Leu-L-Ala-D-Val-L-Val-D-Val-L-Try-D-Leu-L-Phe-D-Leu-L-Try-D-Leu-L-Try-NHCH₂CH₂OH

Valine-gramicidine_C:

HCO-L-Val-Gly-L-Ala-D-Leu-L-Ala-D-Val-L-Val-D-Val-L-Try-D-Leu-L-Tyr-D-Leu-L-Try-D-Leu L-Try-NHCH₂CH₂OH

Figure 2.40 Gramicidines.

a) Formation de canaux transmembranaires

La présence de gramicidines dans les membranes biologiques ou artificielles provoque des changements importants de la conductance ionique; ils peuvent s'expliquer par la formation de canaux dans lesquels passent les ions (145). Ce mode de transport des ions est beaucoup plus efficace que celui qui fait intervenir les transporteurs mobiles : à une différence de potentiel de 100 mv, 3.10^7 ions K⁺ par seconde peuvent être transportés par un canal et seulement $2,5.10^4$ par la valinomycine (146).

La sélectivité K⁺/Na⁺ du canal est par contre beaucoup moins bonne (147a). Les cations divalents sont faiblement transportés, une forte barrière à leur pénétration se manifestant au milieu du canal (147b).

b) Mécanisme d'action des gramicidines

L'espèce active serait un dimère formé dans la membrane. Le modèle d'Urry (145) est formé par 2 molécules de gramicidine formant une hélice, et reliées tête-à-tête par des liaisons hydrogène (Fig. 2.41). Des études spectroscopiques ont mis en évidence un autre type de dimère de la gramicidine qui formerait une double hélice β -anti-parallèle (148) (Fig. 2.42).

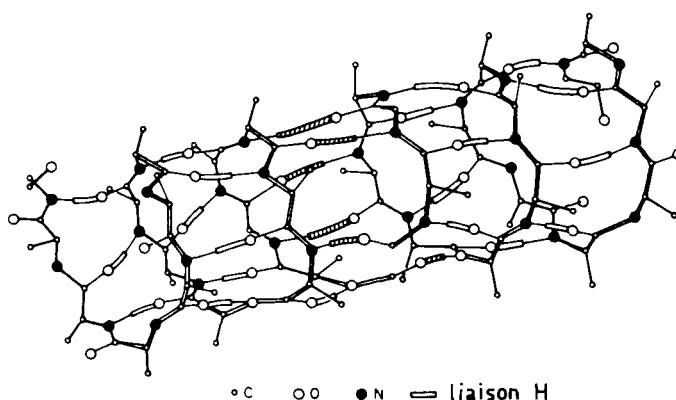


Figure 2.41 Dimère « tête-à-tête » de la gramicidine A en hélice. [D'après D.W. Urry et coll., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **68**, 1907, 1971, (150) et Y.A. Ovchinnikov et coll., « Membrane-active complexones » BBA Library vol. XII, Elsevier, Amsterdam, 1974, (98)].

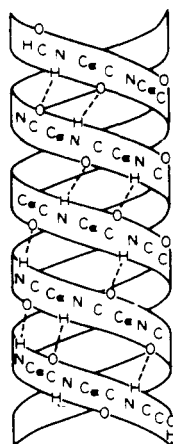


Figure 2.42 Représentation schématique d'une β -double hélice antiparallèle du dimère de la gramicidine A avec 7 résidus par tour; les liaisons hydrogène (---) relient les deux chaînes. [D'après E.R. Blout et coll., *Biochem.*, **13**, 5249, 1974, (148)].

L'intervention d'un dimère dans le transport est confirmée par la variation de la conductance dans les membranes, qui augmente avec le carré de la concentration en gramicidine (149). Un dimère « covalent » tête-à-tête, le N,N' (didéformyl-gramicidine A)-malonamide, a été synthétisé par Urry et coll. (150). Le transport des ions par ce composé est analogue à celui de la gramicidine A, mais dans ce cas, la conductance augmente linéairement avec la concentration.

Les travaux récents ont montré que le modèle d'Urry, tête-à-tête, est la forme biologiquement active (151).

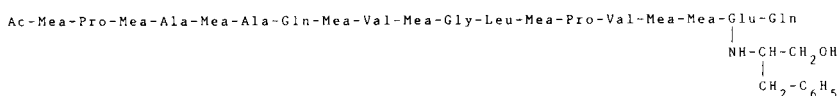
Les études cristallographiques (rayons X, diffraction des neutrons) sur la gramicidine A libre et sur ses complexes avec Cs^+ et K^+ , ont montré qu'à l'état libre les dimensions du canal sont de 32 Å de longueur et 5 Å de diamètre. La complexation entraîne un raccourcissement du canal (26 Å) et une augmentation du diamètre (6,8 Å) (152).

Des polypeptides synthétiques, Poly(Leu-Leu-D-Phe-Pro) par exemple, forment aussi des canaux (153).

2.6.2 Alaméthicine et Suzukacilline

L'alaméthicine (Fig. 2.43a) est un nonadécapeptide linéaire, avec un groupe acétyle bloquant un azote terminal et une chaîne latérale phénylalaninol rattachée au groupe γ -carboxyle de l'acide glutamique en position 18 (154).

(a) ALAMETHICINE:



(b) SUZUKACILLINE:

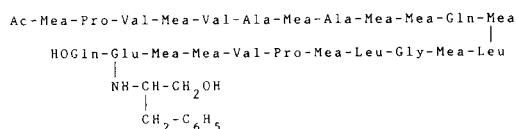


Figure 2.43 Formules de l'alaméthicine et de la suzukacilline.

La suzukacilline (Fig. 2.43b) est un peptide linéaire avec une séquence de 23 amino-acides et un résidu phénylalaninol comme l'alaméthicine (155). Elle possède des propriétés analogues.

On peut noter que les deux peptides possèdent des constitutions très semblables.

La caractéristique frappante de ces deux composés est l'abondance de résidus méthyl-2 alanine (Mea, encore appelé par de nombreux auteurs Aib : acide α -amino-isobutyrique), respectivement 8 et 10.

La disubstitution du C_α de la Mea entraîne une notable rigidification de la liaison peptidique formée avec cet amino-acide; celle-ci se traduit sur la carte conformationnelle (Φ , ψ) par une « zone autorisée » de taille très limitée. Cette zone correspond à celles de l'hélice 3_{10} et de l'hélice α (ou hélice $3_{6_{13}}$). Ces deux hélices sont effectivement rencontrées dans l'alaméthicine, comme nous le verrons dans la figure 2.46.

Les premières études sur le transport de cations à travers des membranes lipidiques à l'aide de l'alaméthicine ont rapidement montré que le passage des ions se faisait par formation de canaux. De plus, il a été constaté que

le transport des ions dans les membranes dépend fortement de la tension appliquée, et que la conductance est proportionnelle à la puissance 6 ou 9 de la concentration. Par conséquent, l'association de 6 à 9 molécules est nécessaire pour former un canal transmembranaire (156).

Un modèle (Fig. 2.44) a été proposé par Mueller afin d'expliquer notamment le processus d'assemblage des molécules pour former les canaux lorsqu'une tension est appliquée (157). Les molécules tout d'abord insérées dans la membrane (a) basculent ensuite (b), puis s'associent en trimères ou oligomères dont l'ouverture centrale forme un canal (c).

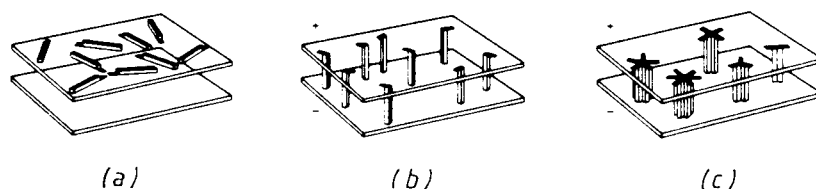


Figure 2.44 Modèle des processus de formation du canal dans une membrane. [D'après P. Mueller et coll. *J. Supramol. Struct.* **2**, 538, 1974 (157); *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **264**, 247, 1975.]

Diverses méthodes ont été utilisées pour élucider le mode de formation et la structure des canaux (158). Un modèle d'agrégat hexamérique a été donné (Fig. 2.45).

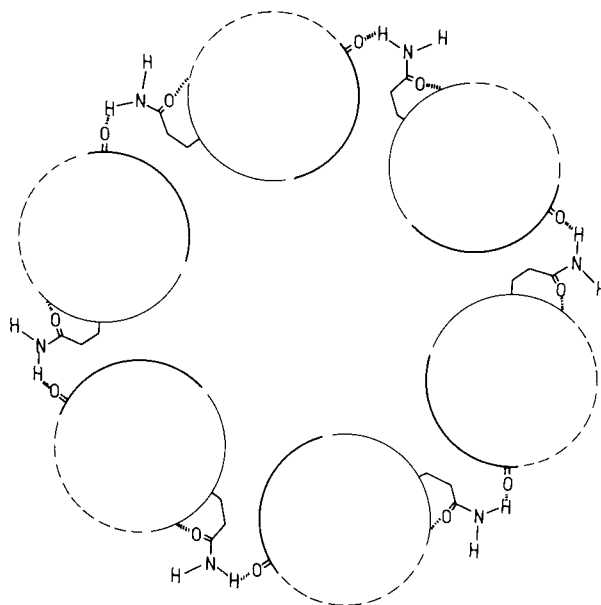


Figure 2.45 Modèle d'agrégat hexamérique des polypeptides comme l'alaméthicine ou la suzukacilline. [D'après P. Balaram et coll., *Acc. Chem. Res.*, **14**, 356, 1981, (158)].

Une analyse aux rayons X (méthode de l'atome lourd) de la structure cristalline de l'alaméthicine (159) a montré que les trois molécules présentes dans l'unité asymétrique forment une hélice, avec un coude dans l'axe de l'hélice au niveau de la Proline-14 (Fig. 2.46a).

La figure 2.46b donne des détails sur chacune des trois molécules. On note que les hélices sont surtout de type α dont les caractéristiques sont la formation de liaisons hydrogène ($5 \rightarrow 1$) entre le CO du résidu i et le NH du résidu $i + 4$ (par exemple O_1 avec N_5). Cependant, dans la partie C-terminale, certaines portions de l'hélice sont du type 3_{10} avec des liaisons hydrogène ($4 \rightarrow 1$) entre le CO du résidu i et le NH du résidu $i + 3$ (par exemple O_{16} avec N_{19}). La discontinuité au niveau du résidu 14 est aussi bien visible dans tous les cas. La structure révèle aussi un point crucial pour la formation de canaux, à savoir la répartition des zones lipophiles et hydrophiles. Dans la figure 2.46c, on constate que les groupes polaires accessibles au solvant sont localisés dans une bande étroite parallèle à l'axe de l'hélice.

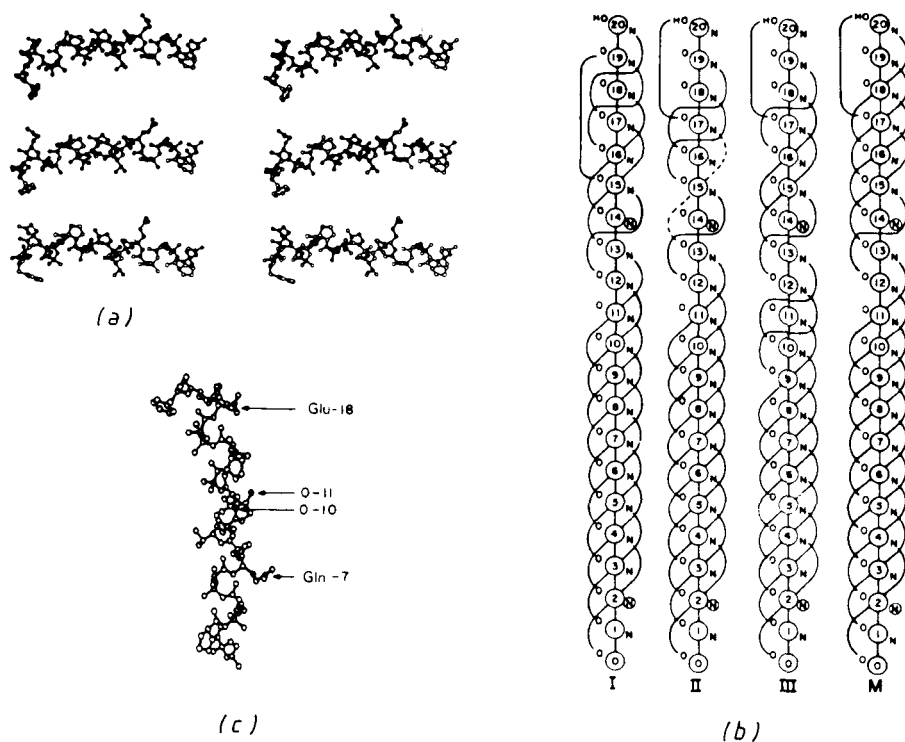


Figure 2.46 Conformation des 3 molécules d'alaméthicine indépendantes formant une hélice (a) et leurs réseaux de liaisons hydrogène (b) (la représentation M est la structure moyenne utilisée pour la modélisation du canal). Localisation des zones lipophiles (gauche) et hydrophiles (droite) (c). [D'après R.O. Fox et coll., *Nature*, **300**, 325, 1982, (159)]. (a : vue stéréoscopique).

Ces groupes sont les chaînes latérales de Gln-7 et Glu-18 ainsi que les carbonyles des résidus Mea-10 et Gly-11 (ces deux derniers résidus ne sont pas engagés dans des liaisons hydrogène intramoléculaires, à l'exception de Mea 10 dans la forme III). On note enfin que les groupes polaires sont surtout localisés dans la partie C- terminale.

Une étude cristallographique aux rayons X, par la méthode directe, sur un fragment de l'alaméthicine (séquence 12-20) confirme la conformation du segment C-terminal de l'alaméthicine (160).

Modèle de canal. Le canal est constitué par l'association de plusieurs molécules (10 dans la figure 2.47) (159). Les faces polaires orientées vers l'intérieur conduisent à un pore hydrophile, alors que les faces lipophiles à l'extérieur favorisent la solubilité membranaire. Les liaisons hydrogène entre les groupes glutamine (Gln 7) forment un anneau interne qui maintient la cohésion; le même type d'interaction se produit en haut du canal entre les groupes glutamine (Gln 19).

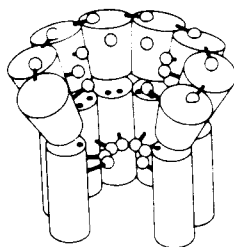


Figure 2.47 Représentation schématique d'un pore d'alaméthicine (pour faciliter la vue de l'intérieur du pore, deux monomères ne sont pas représentés). (Même source que celle de la figure 2.46).

Modèle de l'effet de la tension. En l'absence de champ électrique, le segment N-terminal hydrophobe de l'alaméthicine s'insérerait dans la région des chaînes alkyle des bicouches lipidiques (partie basse de la figure 2.48a). La portion C-terminale se présenterait soit comme une chaîne en extension, non hélicoïdale, soit comme un segment α -hélicoïdal coudé et rejeté loin de l'axe du canal, partiellement enfoncé dans la couche lipidique (partie haute de la figure 2.48a).

L'application d'un champ électrique provoquerait soit une transition chaîne en extension/hélice, soit une réorientation du groupe C-terminal, avec formation d'un intermédiaire (b), puis d'un canal avec une partie supérieure hydrophobe et une partie intérieure hydrophile (c) (Fig. 2.48). En outre, le moment dipolaire des groupes peptide (Gln 7), initialement perpendiculaire au champ, pourrait être modifié de façon à orienter le dipôle dans le sens du champ et, donc, à élargir et ouvrir le canal.

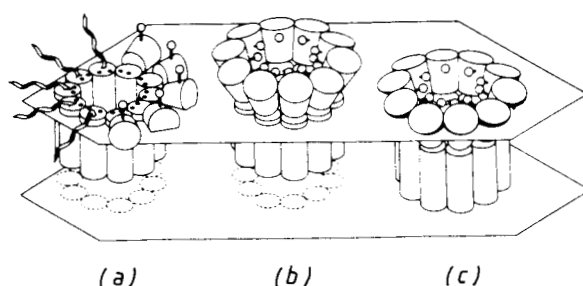


Figure 2.48 Modèle de canal formé par les molécules d'alaméthicine, sous l'effet de la tension (Même source que celle de la figure 2.46).

2.6.3 Canal synthétique

Un polymère d'un isocyanure $[R-N=C=]_n$ dans lequel R est une benzo-18-couronne-6 a été synthétisé; sa masse moléculaire est d'environ 15.000. Le polymère forme une hélice; cet agencement entraîne une superposition des éthers-couronnes formant ainsi un quadruple canal (Fig. 2.49). Ce polymère complexe les cations alcalins; son aptitude à constituer un canal pour les ions n'a pas été entièrement démontrée (161).

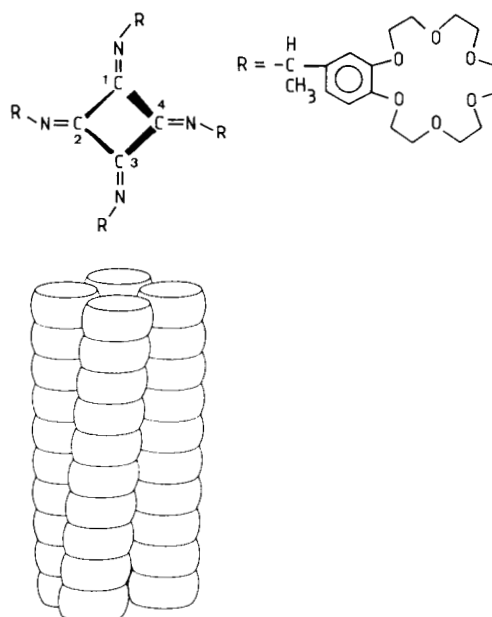


Figure 2.49 Polymère hélicoïdal d'un isocyanure : formation d'un quadruple canal. [D'après R.J.M. Nolte et coll., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **103**, 260, 1984, (161)].

CHAPITRE 3

Ligands macrobicycliques. Cryptants

3.1 INTRODUCTION

3.1.1 Généralités

Alors que les macrocycles habituels du type « couronne » ont une architecture bidimensionnelle, les cryptants ont une architecture tridimensionnelle (Fig. 3.1) qui entraîne la formation d'une cavité intramoléculaire (« crypte ») (162, 163).



Figure 3.1 Structure bidimensionnelle d'un macrocycle de type couronne et structure tridimensionnelle d'un macrobicyclone ou cryptant et représentations de leurs complexes.

Ces derniers ligands forment des complexes d'inclusion, les cryptates, dans lesquels le substrat est situé à l'intérieur de la cavité.

La comparaison entre macrocycles et macrobicycles met en évidence un changement quantitatif autant que qualitatif dans les propriétés de ces deux types de ligands. Il se manifeste dans les stratégies de synthèse, les propriétés conformationnelles, l'architecture, les propriétés physiques et structurales, complexantes et chimiques.

Plusieurs stratégies de synthèse (Fig. 3.2) peuvent être envisagées : par étapes (*a*), couplage de tripodes (*b*), obturation simple (*c*), double obturation (*d*), obturation par tripodes (*e*), support interne (*f*), support externe (*g*).

Bien qu'une évaluation critique de ces stratégies de synthèse soit difficile si on ne connaît pas la nature chimique des systèmes mis en jeu, quelques règles simples peuvent être formulées.

- le nombre d'étapes minimal est généralement préférable;

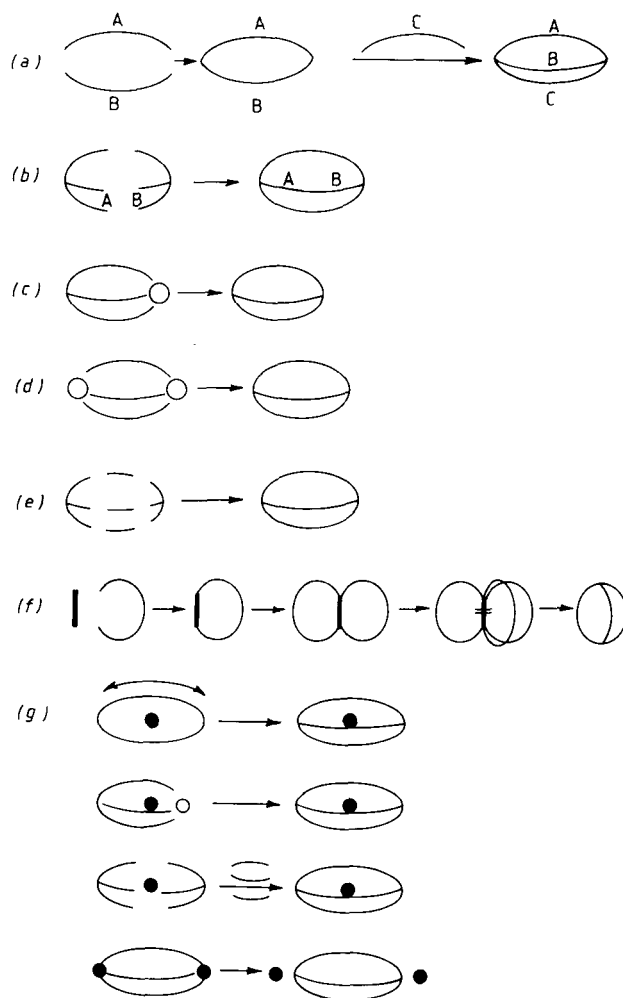


Figure 3.2 Stratégies de synthèse des cryptants : *a)* par étapes; *b)* couplage de tripodes; *c)* obturation simple; *d)* double obturation; *e)* obturation par tripodes; *f)* support interne; *g)* support externe.

- les étapes créant plus de 2 connexions doivent être évitées, la formation de polymères augmentant rapidement avec le nombre de connexions;
- les voies convergentes impliquant la condensation de systèmes déjà élaborés sont préférables aux voies linéaires;
- les étapes utilisant des systèmes qui contiennent des sites plus réactifs que ceux qui doivent être condensés introduisent des étapes supplémentaires de protection-déprotection;
- la dernière étape doit avoir le rendement le plus élevé possible;

- le nombre minimal de cyclisations est préférable;
- certaines structures intermédiaires peuvent avoir des propriétés complexantes intéressantes;
- l'utilisation de supports conduit à un meilleur contrôle de l'étape de condensation quand les 3 membres a, b, c sont différents ou quand la partie gauche et la partie droite sont différentes (Fig. 3.3).

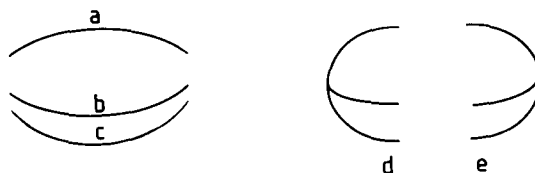


Figure 3.3 Condensation de systèmes non symétriques : $a \neq b \neq c$; $d \neq e$.

En résumé, quand la multiplicité d'une stratégie, c'est-à-dire le nombre de composants mis en jeu dans une même étape, augmente, le degré de contrôle diminue.

Certains problèmes spécifiques de synthèse sont liés à la nature macrocyclique.

- Une synthèse efficace exige généralement des conditions de haute dilution pour minimiser la formation d'oligomères et de polymères;
- Les étapes de cyclisation doivent être très rapides pour maintenir les conditions de haute dilution (faible concentration stationnaire) tout au long de la réaction;
- La rigidité des composants peut augmenter considérablement le rendement; elle réduit le nombre de degrés de liberté conformationnelle, augmentant ainsi la probabilité de conformation favorable et, par conséquent, la vitesse de cyclisation;
- Les longueurs des chaînes à condenser doivent être comparables;
- L'utilisation de supports augmente les rendements de cyclisation en maintenant les chaînes rassemblées au cours de la réaction;
- Les réactifs et le produit de la réaction doivent être stables dans les conditions de la réaction, puisque la haute dilution exige une lente addition des réactifs et une durée de réaction longue.

3.1.2 Nature des atomes en tête de pont

a) Atomes de carbone

Ils ne peuvent pas s'inverser et permettent l'isolement des isomères configurationnels; cependant, ils peuvent poser des problèmes de séparation et de purification. Ils sont rigides, difficiles à déformer. Ils ne sont pas affectés par les changements de pH du milieu; leur liposolubilité est élevée.

Les liaisons C-C sont difficiles à former, et par des réactions souvent relativement lentes par rapport à la formation des liaisons C-N.

b) Atomes d'azote

Ils peuvent participer à la complexation et augmenter la stabilité des complexes par rapport aux analogues ayant des atomes de carbone en tête de pont. Ils s'inversent rapidement dans les alkylamines non tendues (constante de vitesse d'inversion $\sim 10^3 \text{ sec}^{-1}$ à 25°C), et il n'y a pas de problème de séparation d'isomères car l'équilibre thermodynamique est atteint rapidement. Ils peuvent être facilement déformés, ce qui diminue la rigidité du ligand. Ils sont protonables; les propriétés complexantes dépendent donc du pH du milieu et les complexes sont généralement détruits aux fortes acidités. Ils confèrent la solubilité dans l'eau. Les réactions de formation des liaisons C-N peuvent être très rapides et relativement faciles à mettre en œuvre.

3.2 STRATÉGIES DE SYNTHÈSE

3.2.1 Synthèse par étapes

a) Diamines macrobicycliques. Cryptants

Les premières diamines macrobicycliques ont été synthétisées par Simmons et Park (164), qui ont appliqué le procédé de Stetter et Marx (165) (Fig. 3.4).

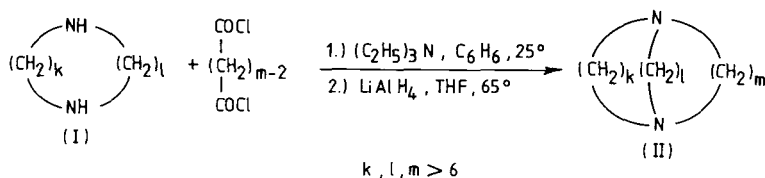


Figure 3.4 Synthèses par étapes de diamines macrobicycliques (164) (pour la synthèse des macrocycles voir Fig. II, 1.40).

Les *ligands macrobicycliques* avec des atomes d'azote en tête de pont et des atomes d'oxygène dans les chaînes ont été synthétisés selon le schéma de la figure 3.5. La formation des macrocycles **3** (rendements : 65 - 75 %) et des macrobicycles **5** (rendements : 40 - 60 %) s'effectue dans des conditions de haute dilution. Seul le composé **5** avec $m=n=0$ (diamide [1.1.1]) se forme avec un faible rendement (10 %) par suite d'une réaction de dimérisation conduisant à un macrotricycle (voir plus loin figure 3.94). La réduction des diamides **5** nécessite l'utilisation du diborane (rendements 95 %) (166, 167).

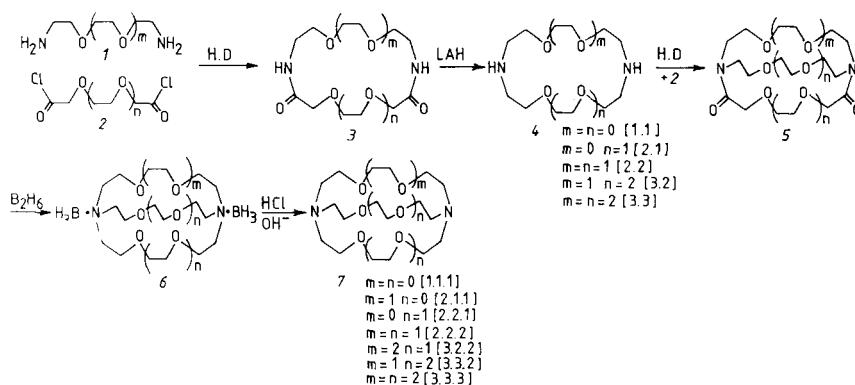


Figure 3.5 Synthèse de cryptants.

En utilisant une chambre de mélange du type de celle utilisée pour les études de cinétique rapide (« stop-flow ») Dye et coll. ont réussi à abaisser considérablement la durée des réactions de cyclisation, tout en conservant des rendements élevés (168).

b) Propriétés conformationnelles particulières des systèmes bicycliques azotés

Ces ligands présentent une forme nouvelle d'isomérisie topologique, puisque la paire d'électrons libres de chaque atome d'azote en tête de pont peut être tournée soit vers l'intérieur, soit vers l'extérieur de la cavité, ce qui conduit à 3 formes (164, 169) : exo-exo (out,out = o,o), exo-endo (out,in = o,i), endo-endo (in,in = i,i) (Fig. 3.6).

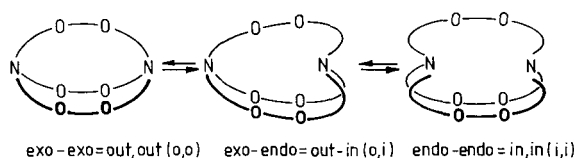


Figure 3.6 Topologies exo-exo, exo-endo et endo-endo des systèmes diamino-macrobicycliques (164, 169).

La forme dominante dépend de la taille du système bicyclique (Fig. 3.7).

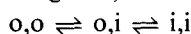


Figure 3.7 Représentation schématique d'un système diamino-macrobicyclique.

Lorsque le nombre k, l, m , d'atomes des trois ponts est 2 ou 3, seule existe la forme *exo, exo*, comme par exemple dans le diaza-1,4 bicyclo [2,2,2] octane. Cependant, pour $k, l, m > 3$, les autres formes peuvent devenir énergétiquement accessibles. C'est effectivement le cas pour $k, l, m = 5$ (170), et *a fortiori* pour des systèmes plus grands (171).

On peut envisager deux mécanismes de passage d'une conformation à l'autre (167) : inversion en tête de pont ou isomérisation homéomorphique.

Dans l'inversion en tête de pont, les trois formes peuvent s'interconvertir, par inversion d'un ou deux sites azotés avec inversion de la direction du doublet électronique libre (voir fig. 3.6)



L'isomérisation homéomorphique (Fig. 3.8) se fait par passage d'un pont du système bicyclique à travers le macrocycle formé par les deux autres ponts, et conduit à l'interconversion des formes *o,o* et *i,i* d'une part, *i,o* et *o,i* d'autre part.

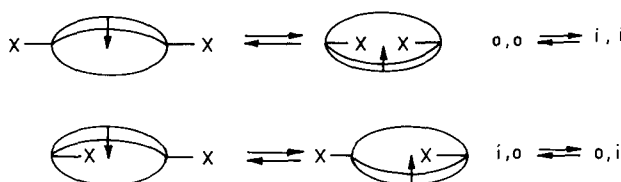


Figure 3.8 Isomérisation homéomorphique des systèmes macrobicycliques. (X : doublet de l'atome d'azote (167)).

La détermination diffractométrique de la structure cristalline d'un modèle représentatif de chaque type topologique, a montré que le cryptant [2,2,2] a une conformation *i,i*, son dérivé $H_3B [2,2,2] BH_3$ est *o,o* et le dérivé $H_3B [1,1,1]$ est *o,i* (172).

Les spectres RMN du cryptant [2,2,2] à basse température indiquent la présence d'un *processus cinétique* de nature conformationnelle (167). Le spectre de résonance protonique à 251 MHz montre un dédoublement du signal $N-CH_2$ vers -125° , alors que le spectre de résonance du carbone-13 à 63 MHz reste inchangé. Ces résultats peuvent être attribués à des mouvements dans les chaînes, mais non en tête de pont.

c) Autres sites de complexation dans les chaînes

Atomes de soufre. La méthode de synthèse des diamines oxathia- ou thia-macrocycliques et -macrobicycliques (Fig. 3.9) est analogue à celle précédemment décrite pour les cryptants oxygénés, et ne pose pas de problème particulier (173), si ce n'est la faible solubilité des composés incorporant un grand nombre d'atomes de soufre.

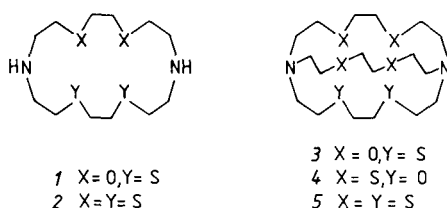


Figure 3.9 Diamines oxa-thia ou thia-macrocycliques et -macrobicyclics.

Atomes d'azote. Diverses molécules polyaza-polyoxa-macrobicycliques (Fig. 3.10) ont été synthétisées suivant le même schéma général (174).

Le problème particulier qui se pose dans ce cas est celui de la protection des sites azotés dans les chaînes par un groupe permettant la formation et la réaction des chlorures d'acide, et susceptible d'être éliminé en fin de synthèse. Le groupe tosylé s'est révélé tout à fait satisfaisant.

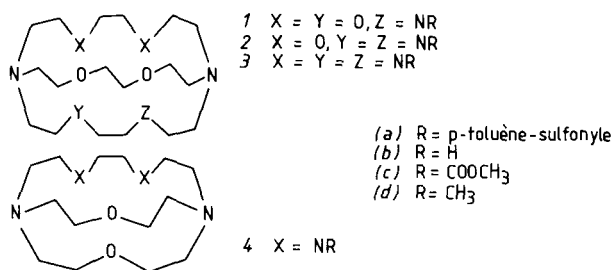


Figure 3.10 Polyaza-polyoxa-macrobicycles.

d) Cryptants substitués

Les cryptants [2,2,2] substitués par des chaînes longues ou comportant des noyaux cyclohexyle sur les chaînes (Fig. 3.11) ont été synthétisés, en vue de leur application comme catalyseurs de transfert de phase (175).

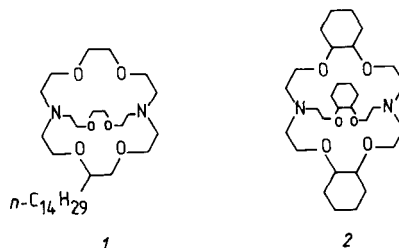


Figure 3.11 Cryptants substitués sur les chaînes (cryptants lipophiles) (175).

Ces cryptants présentent une bonne lipophilie, mais dans le cas de 2, la présence des cycles cyclohexane rend le système plus rigide, ce qui entraîne une diminution considérable des constantes de complexation.

Composé macrobicyclique renfermant l'unité ferrocène. Le dichlorure d'acide 1 dérivé du ferrocène a été condensé avec la diaza-18-couronne-6, 2, pour donner le composé bicyclique 3 (Fig. 3.12) avec un rendement de 30 % (176a).

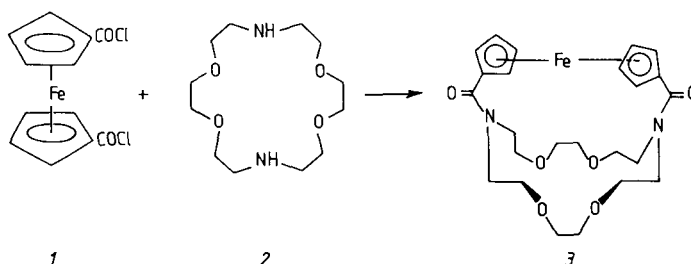


Figure 3.12 Composé macrobicyclique contenant l'unité ferrocène (176a).

Ce composé ouvre la voie à la formation de cryptates susceptibles de posséder des propriétés particulières. Ainsi le cryptant 3 complexe dans l'acétonitrile de nombreux cations métalliques : alcalino-terreux, Eu^{3+} , Th^{3+} , Dy^{3+} ($K_s \sim 10^3\text{-}10^4$). La complexation affecte le potentiel d'oxydo-réduction de l'unité ferrocène. La forme oxydée de 3 ne complexe plus que très faiblement les cations mentionnés plus haut (répulsion électrostatique) (176b).

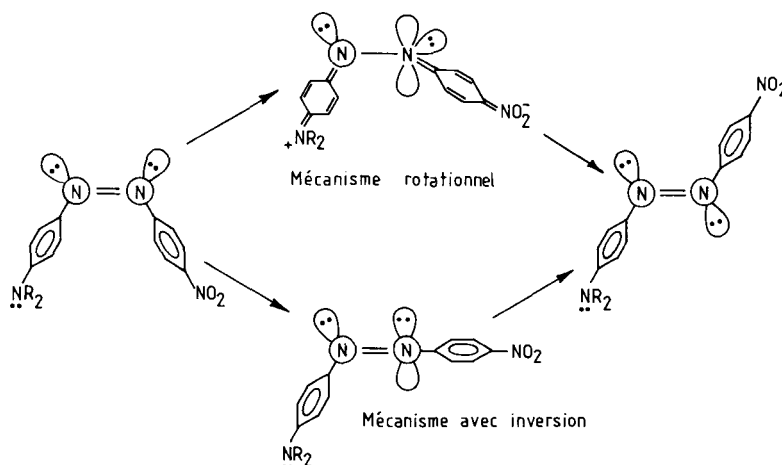


Figure 3.13 Mécanismes d'isomérisation *cis-trans* des azobenzènes.

Fixation d'un azobenzène sur une diaza-couronne. Deux mécanismes (Fig. 3.13) ont été proposés pour l'isomérisation thermique *cis/trans* des azobenzènes : un mécanisme rotationnel autour de la liaison N=N, et un mécanisme d'inversion d'un des atomes d'azote. La différence essentielle entre ces 2 processus est que le mécanisme rotationnel s'effectue par un état de transition dipolaire avec une grande variation de volume ($\Delta V^\ddagger$), par rapport aux réactants. Les variations de pression ayant peu d'effet sur la cinétique d'isomérisation, le mécanisme rotationnel est considéré comme peu probable.

Afin d'élucider ce mécanisme d'isomérisation *cis/trans* des azobenzènes, cette unité a été fixée sur la diaza-couronne-[2.2] (Fig. 3.14). Dans ce composé, les 2 noyaux benzéniques étant liés par covalence au macrocycle, l'isomérisation *cis/trans* par le mécanisme rotationnel est rendue hautement improbable (177).

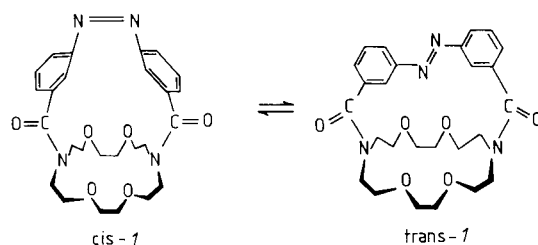


Figure 3.14 Isomérisation *cis-trans* de l'azobenzène lié à un diaza-éther-couronne (177).

En effet, le volume d'activation, obtenu à partir de l'effet cinétique de la pression sur l'isomérisation de *cis-1*, est faible, ($\Delta V^\ddagger = 2,0 \text{ ml.mol}^{-1}$), ce qui exclut le mécanisme rotationnel.

Le produit *1* a donc été considéré comme composé de référence pour étudier le mécanisme d'isomérisation; les résultats obtenus avec la plupart des *cis*-azobenzènes examinés (valeurs de $\Delta H^\ddagger$, $\Delta S^\ddagger$ et $\Delta V^\ddagger$) montrent que l'isomérisation a lieu par inversion. Cependant, dans le cas de substituants « push-pull », comme dans le diméthylamino-4 nitro-4'azobenzène, le mécanisme rotationnel peut avoir lieu, par suite de la stabilisation de l'état de transition dipolaire.

L'isomérisation *cis-trans* du groupe azo permet aussi de réaliser un photocontrôle des propriétés de composés tels que *1* (voir ci-dessous 3.3.4.k).

Cryptants à groupe pyridine sur une des chaînes. Ils ont été obtenus (Fig. 3.15) par une séquence de quaternisation-déméthylation (178). Ce type de séquence permet la synthèse de ponts différents et/ou fonctionnalisés.

La déméthylation est réalisée par le L-sélectride (tri-sec.butyl-borohydrure de lithium).

Les données de RMN étaient en faveur d'une configuration *exo-exo* du sel de diammonium *6a*, qui a été confirmée par une analyse aux rayons X (Fig. 3.16).

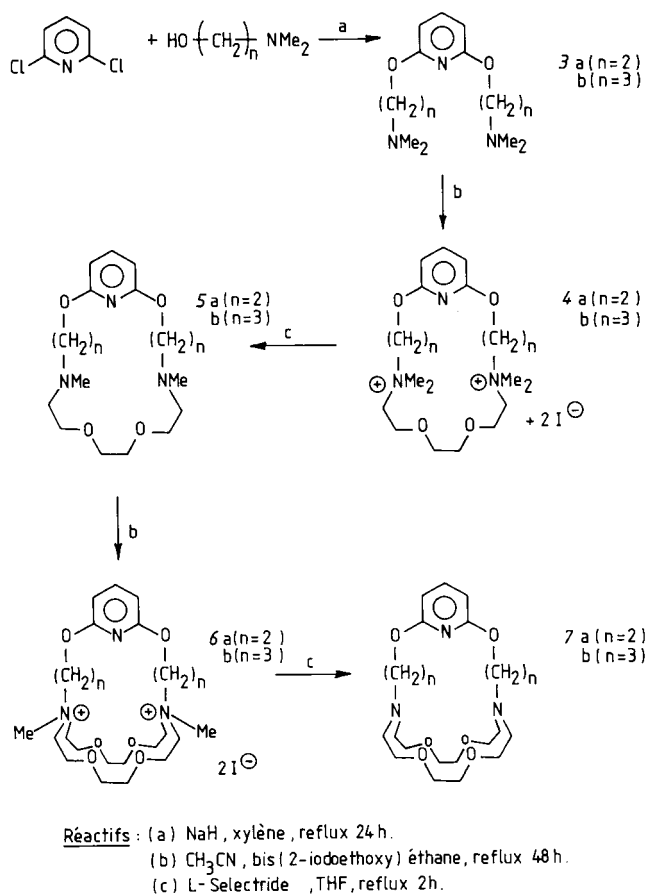


Figure 3.15 Synthèse d'éthers-couronnes et de cryptants portant un groupe pyridine sur une chaîne (178).

Anthracéno-cryptants. Des cryptants contenant un groupe photoactif, l'anthracène, ont été synthétisés (179) (Fig. 3.17).

Les deux composés ont des propriétés différentes, tant à l'état libre qu'à l'état complexé.

En solution dans le méthanol, 1 présente une forte fluorescence ($\Phi = 0,68$), mais pas d'émission due à la formation d'exciplexe. Le composé 2, pour sa part, présente une faible fluorescence ($\Phi = 0,04$) mais forme un exciplexe interne (amine tertiaire — système aromatique). En revanche, dans l'acétonitrile, 1 et 2 présentent surtout une fluorescence due à la formation d'exciplexes internes ($\Phi = 0,20$ et $0,12$). Dans le méthanol, 1 aurait les doublets de l'azote *out-out*, d'où une solvation par le méthanol et impossibilité de former un exciplexe; dans 2, les doublets seraient orientés vers l'intérieur. Dans l'acétonitrile 1 et 2 auraient les doublets des atomes d'azote

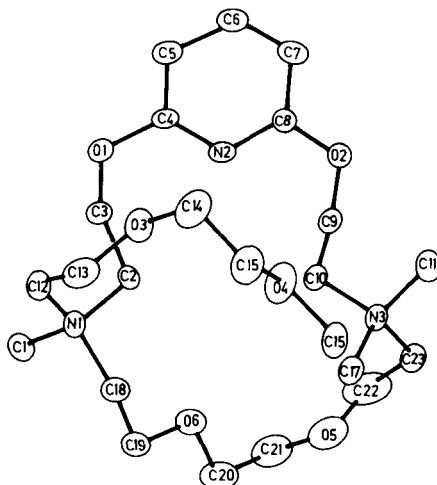


Figure 3.16 Structure d'un cryptant portant un groupe pyridine (composé *6a* de la figure 3.15). [D'après G.R. Newkome et coll., *Tetrahedron Letters*, **22**, 3039, 1981, (178)].

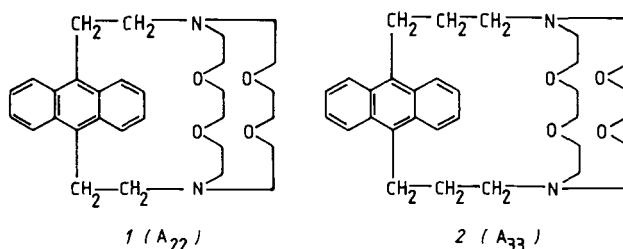


Figure 3.17 Anthracène-cryptants (179).

in-in. Cependant, ces hypothèses sont en contradiction avec les structures aux rayons X (180).

Elles révèlent en effet (Fig. 3.18), qu'à l'état solide, les doublets de *1* sont dirigés vers l'intérieur et ceux de *2* vers l'extérieur. Les explications avancées plus haut restent cependant valables en solution, si on admet de bonnes mobilités conformationnelles.

La complexation des cations (Na^+ ou K^+) ou la protonation révèlent aussi des différences entre *1* et *2*. Avec le ligand *1*, les spectres de fluorescence sont peu affectés par l'addition de cation ou la protonation. En revanche, le ligand *2* voit sa fluorescence augmenter; l'engagement des doublets de l'azote dans la complexation, ou la protonation des atomes d'azote, inhibent la formation de l'exciplexe amine-anthracène, d'où apparition de la fluorescence due au noyau anthracénique (179).

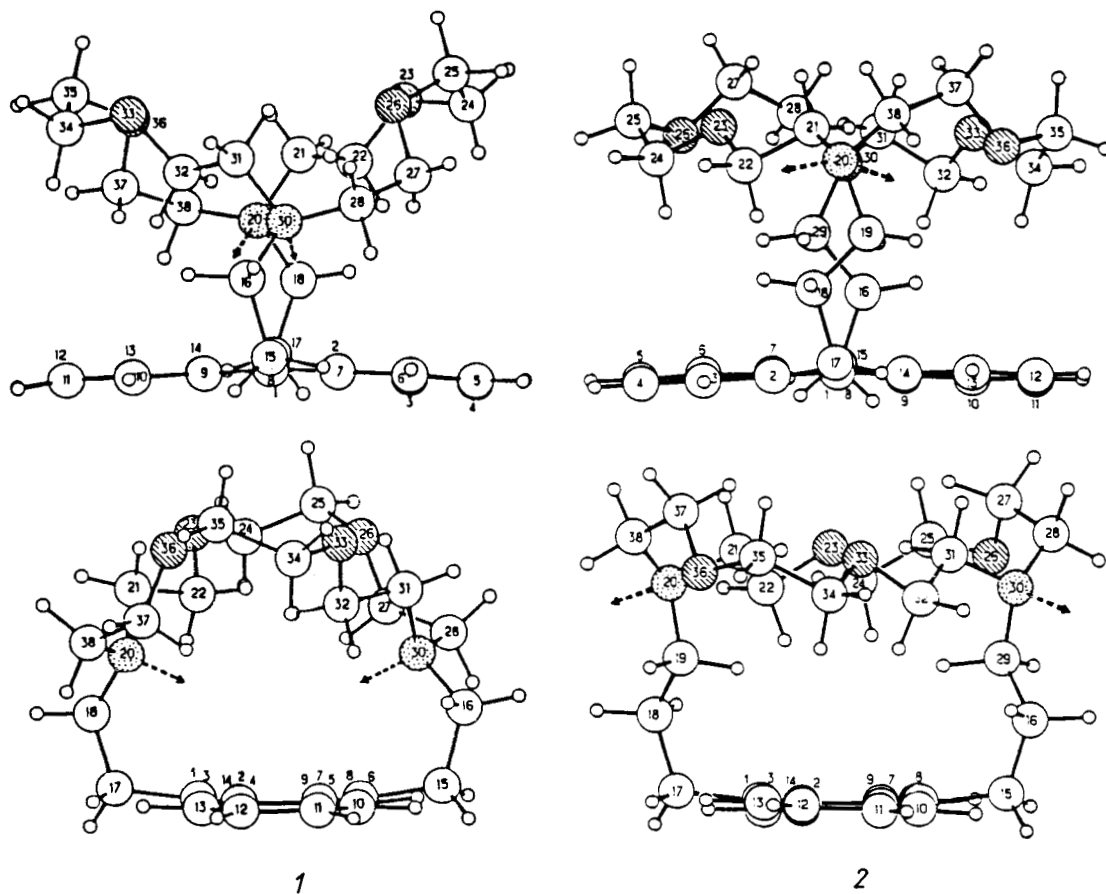


Figure 3.18 Structures des anthracène-cryptants *1* et *2*. (Nous remercions J.P. Desvergne pour nous avoir procuré ces figures).

e) Synthèses de cryptants sous haute pression

La chimie sous haute pression (piézo-chimie) trouve des applications dans de nombreux domaines, synthèse organique, cinétique (181). Elle s'est révélée particulièrement efficace dans la synthèse des cryptants. Nous rappelons très succinctement le principe de la méthode. Toute réaction est caractérisée par

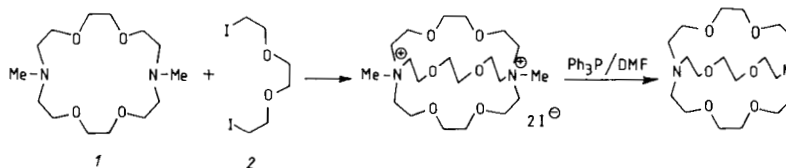


Figure 3.19 Réactions utilisées pour la synthèse des cryptants sous haute pression (182).

un volume d'activation ΔV^* (unité : $\text{cm}^3\text{mol}^{-1}$). Suivant le type de la réaction ΔV^* peut-être positif, négatif, ou voisin de zéro. Les réactions se faisant avec $\Delta V^* < 0$ sont favorisées par une augmentation de pression. La réaction d'alkylation d'une amine tertiaire par un agent alkylant a un volume d'activation très négatif. Ce résultat a été appliqué par Jurczak et coll. à la synthèse de cryptants (182)(Fig. 3.19).

Pratiquement, une solution équimoléculaire de 1 et 2 (0,08 M dans l'acétone) est placée dans un récipient en téflon qui une fois scellé, est mis sous pression (10 Kilobars, 25°C, 20 h). Cette méthode a été utilisée pour la synthèse de nombreux cryptants; les rendements de diquaternisation sont remarquables (Tableau 3.1). La déméthylation se fait en traitant le sel quaternaire par la triphénylphosphine dans le DMF; cette étape a des rendements un peu moins bons.

Tableau 3.1 Synthèses de cryptants sous haute pression

Cryptant	Quaternisation (%)	Rendements de déméthylation (%)
[1.1.1.]	95	59
[2.1.1.]	81*	51
[2.1.1.]	91*	72
[2.2.1.]	82**	62
[2.2.1.]	91**	80
[2.2.2.]	94	65
[2 _B .2.1.]	100	87
[2 _B .2.2.]	100	71

* Macrocycles de départ et composés di-iodo différents.

** Même remarque.

(D'après J. Jurczak et coll., *Topics in Current Chem.* **130**, 183, 1985.)

L'inconvénient de cette méthode, inhérent à la technologie actuelle des appareils de haute pression, est le faible volume du réacteur (environ 10 ml). Elle reste cependant valable du fait de ses rendements élevés.

Des cryptants chiraux ont aussi été synthétisés par ce procédé (183).

f) Systèmes macrobicycliques ayant des atomes de carbone en tête de pont

Polyéthers macrobicycliques dérivés du glycérol. Isomérisie o,i-i,o. Des macrobicycles à tête de pont carbonée ont été synthétisés à partir de dérivés achiraux ou chiraux du glycérol (184). Les composés 1 et 2 (Fig. 3.20) sont obtenus à partir du dérivé achiral; les macrobicycles 3, 4, 5 (Fig. 3.21) sont synthétisés de manière stéréospécifique à partir d'un dérivé chiral du glycérol.

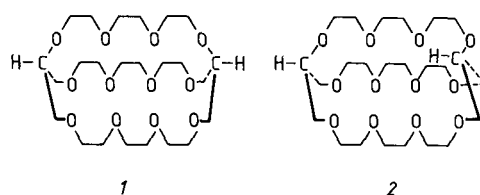


Figure 3.20 Stéréoisomères *exo-exo* 1 et *exo-endo* 2 de composés macrobicycliques avec des atomes de carbone en tête de pont (184).

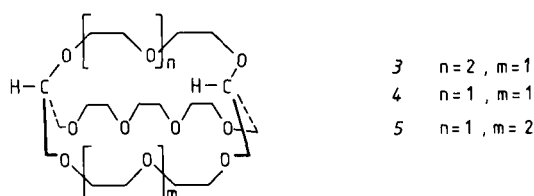


Figure 3.21 Macrobicycles avec des atomes de carbone en tête de pont; composés *exo-endo* (184).

Le principe de ces synthèses est indiqué dans la figure 3.22; le macrocycle *syn* conduit au macrobicycle *exo, exo* (ou *endo, endo*), alors que le macrocycle *anti* conduit au dérivé *exo, endo*.

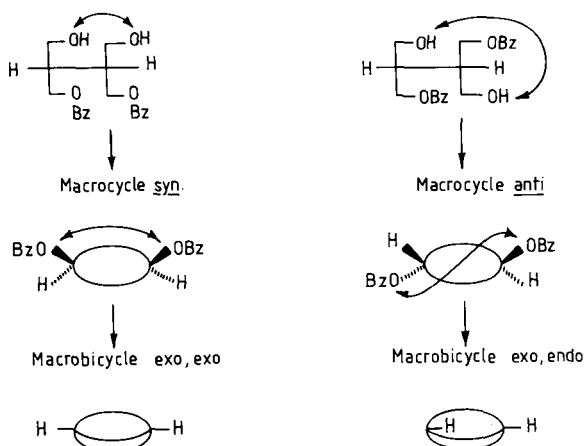


Figure 3.22 Synthèses stéréospécifiques de polyéthers macrobicycliques (184).

A température ordinaire, la RMN du ^{13}C des composés 1, 2, 4, 5 révèle la présence d'un seul pic fin pour les atomes de carbone en tête de pont. Pour le composé 1 (o, o) ceci peut indiquer, soit la présence unique de la forme

o, o (ou i, i), soit à l'échelle de temps de la RMN, une rapide isomérisation $o, o \rightleftharpoons i, i$. Pour 2, 4, 5 (tous i, o) la présence d'un seul signal implique une rapide isomérisation $i, o \rightleftharpoons o, i$ car dans le composé bicyclo [8,8,8] hexacosane o, i, les atomes de carbone en tête de pont donnent deux signaux (la présence d'atomes d'oxygène dans les chaînes facilite donc l'isomérisation).

Pour le composé 3 ($n=2, m=1$) l'interconversion est suffisamment lente, à basse température, pour que l'on observe les résonances séparées des carbones en tête de pont, alors qu'à température ordinaire, on observe un seul signal élargi. La température de coalescence est voisine de -8°C , ce qui correspondrait à une valeur de $\Delta G^{\ddagger}$ de 54 kJ mol^{-1} , soit environ 13 kcal mol^{-1} .

Avec les atomes de carbone en tête de pont, l'isomérisation ne peut avoir lieu que par homéomorphisme, c'est-à-dire passage d'une chaîne à travers le cycle formé par les 2 autres chaînes. Ainsi pour l'isomérisation $o, i \rightleftharpoons i, o$, le mécanisme d'interconversion est donné dans la figure 3.23.

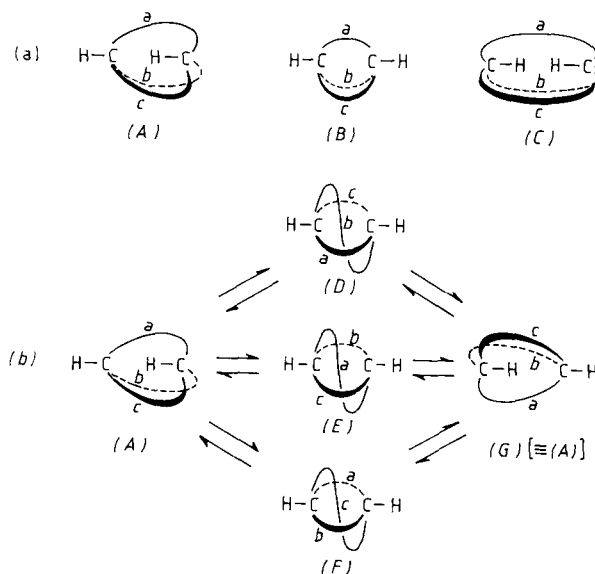


Figure 3.23 Stéréoisomères out-in, out-out et in-in (a) et représentation des conformations privilégiées (A et G) du macrobicyclic [(A)≡(G)] et des états de transition possibles pour l'interconversion $A \rightleftharpoons G$.

Il faut noter que, dans tous les systèmes étudiés (composés 1 - 5), le carbone en tête de pont est voisin d'un atome de carbone de deux des chaînes, et d'un atome d'oxygène de la troisième chaîne. Au niveau des têtes de pont, la séparation entre deux atomes d'oxygène successifs est donc, une fois de trois atomes de carbone, et deux fois, comme dans les chaînes, de deux

atomes de carbone (nous verrons plus loin que cette séparation est très importante pour obtenir de bons complexants).

Les macrobicycles 1 - 5 ont des cavités trop grandes pour bien complexer le cation potassium. La complexation de ce cation par ces ligands a néanmoins été mise en évidence (184).

Hydrocarbures macrobicycliques. Les premières structures de ce type, avec des atomes de carbone en tête de pont et des chaînes hydrocarbonées, ont été obtenues et étudiées par Park et Simmons (185) (Fig. 3.24).

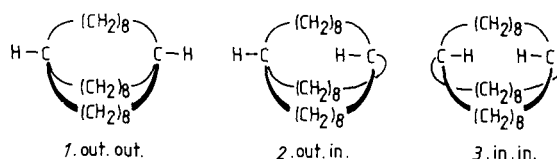


Figure 3.24 Isomères du bicyclo [8,8,8] hexacosane (185).

Deux des trois isomères du bicyclo [8,8,8] hexacosane, 2 et 3, ont été synthétisés à partir de la cyclooctadécadione-1,10 et caractérisés (Fig. 3.25). Le rendement global est de 20 % environ. Les intermédiaires 5 et 6 sont obtenus à l'état de mélange *cis-trans*. Les dibromures *cis* et *trans* 7, ont été séparés par cristallisation fractionnée, puis transformés indépendamment en hydrocarbures bicycliques 2 et 3.

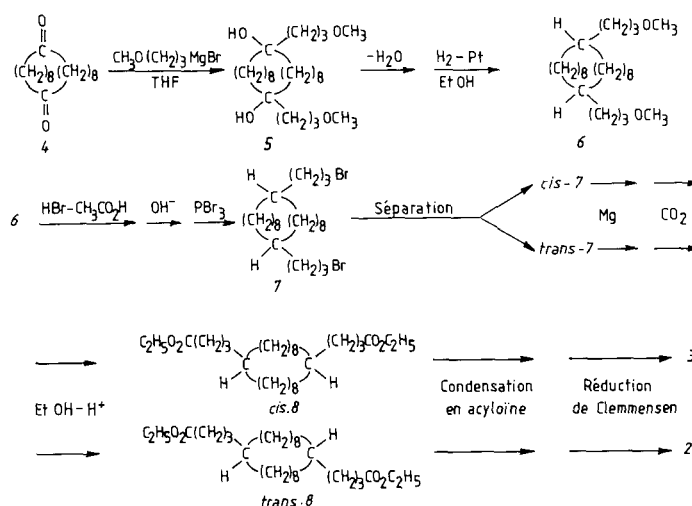


Figure 3.25 Synthèse des isomères endo-endo (3) et exo-endo (2) du bicyclo [8,8,8] hexacosane (185).

Le diester *trans*-8 ne peut donner que le composé 2 (o,i) alors que le diester *cis*-8 peut donner les macrocycles 3 (i,i) et 1 (o,o). La stéréochimie du composé obtenu à partir de *trans*-8, 2, a été attribuée sur la base du spectre RMN du ^{13}C . La stéréochimie de l'hydrocarbure dérivé du diester *cis*-8 a été attribuée suivant deux sortes de considérations : l'ordre de stabilité thermodynamique donné par les calculs de mécanique moléculaire ($i,i > o,o > o,i$) et l'absence de réaction de bromation observée avec le macrobicycle dérivé du *cis*-8. Les atomes d'hydrogène tertiaires dans des environnements normaux sont rapidement attaqués par le brome; ainsi l'atropisomère 2, (o,i) donne un dérivé bromé. Par contre, du fait de son absence de réactivité, l'isomère dérivé du *cis*-8 doit être i,i, 3, avec les protons en tête de pont anormalement protégés de l'attaque du brome.

Analogues macrobicycliques des éthers-couronnes de Pedersen. Deux polyéthers macrobicycliques avec des atomes de carbone en tête de pont ont été

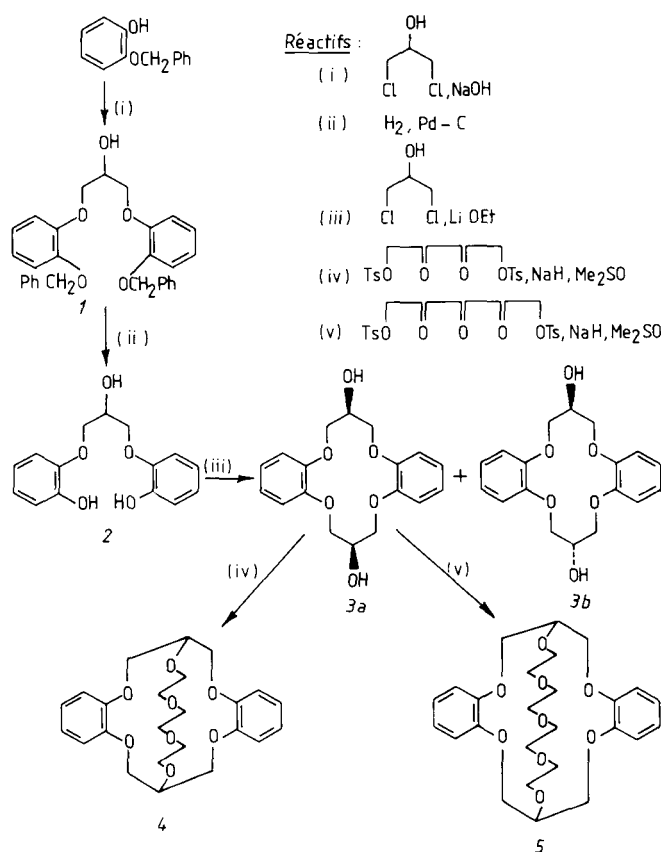


Figure 3.26 Synthèse d'analogues macrobicycliques des éthers-couronnes de Pedersen (186).

synthétisés, en vue de produire des ligands rigides dont la taille de la cavité est particulièrement bien adaptée aux cations métalliques du groupe Ia (186). La synthèse de ces deux composés est décrite dans la figure 3.26.

Les diols *cis* et *trans* **3a** et **3b** sont obtenus en mélange et ont été séparés par chromatographie sur colonne. Le composé **3a** est le macrocycle de départ pour l'obtention de **4** et **5**.

Les molécules **4** et **5** complexent fortement les cations alcalins. Les constantes de stabilité (Tableau 3.2) sont comparables à celles du [2.2.2.].

Tableau 3.2 Constantes de stabilité ($\log K_s$); solvant : H_2O

	4	5	Dibenzo- 18-couronne-6	18- couronne-6	Cryptant [2.2.2.]
Na^+	5,4	3,5	1,1	0,3	3,9
K^+	5,7	4,3	1,6	2,06	5,4
Rb^+	3,8	4,4	1,1		4,35

(D'après D.G. Parsons, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 451, 1978.)

Les structures cristallines du macrobicyclic **4** et de son homologue plus petit **6** (Fig. 3.27) ont été étudiées (187).

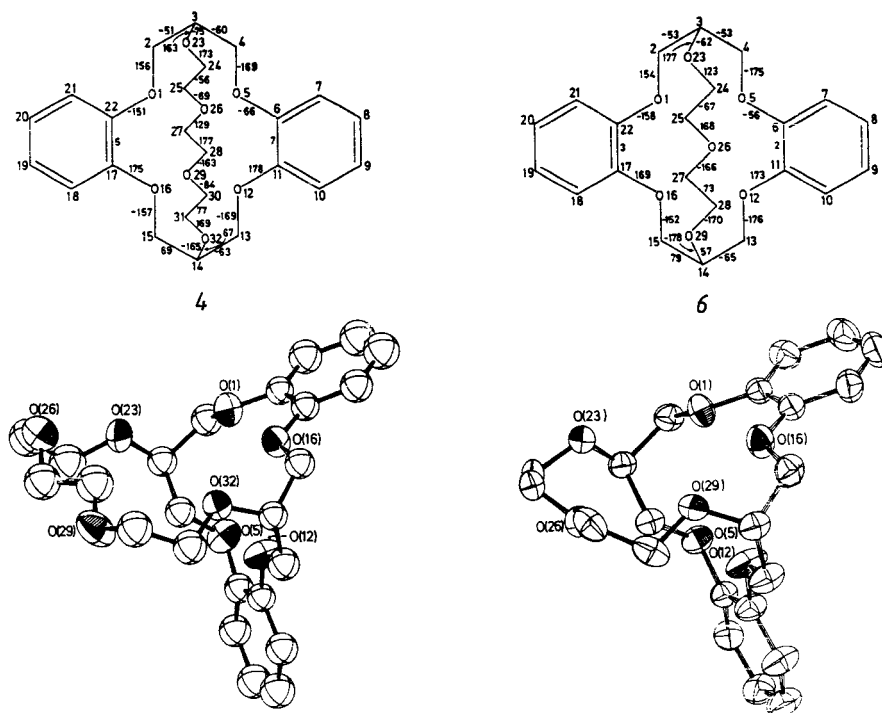


Figure 3.27 Structures d'analogues macrobicycliques de la benzo-18 couronne-6 (**4**) et de la benzo-15-couronne-5 (**6**). [D'après J.D. Owen, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 12, 1981, (187)].

On peut noter la similitude des deux structures et le fait que chacun de ces composés macrobicycliques présente une face ouverte contenant plusieurs atomes d'oxygène susceptibles d'interagir avec les cations.

D'autres polyéthers macrobicycliques ayant des atomes de carbone en tête de pont ont été synthétisés (188) (Fig. 3.28).

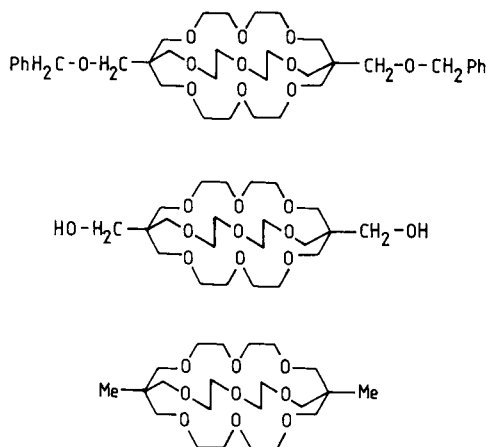


Figure 3.28 Polyéthers macrobicycliques avec des atomes de carbone en tête de pont (188).

Ces composés forment des complexes peu stables avec les cations alcalins ($\log K_s$ compris entre 1,1 et 2,4 dans le méthanol). La présence, au niveau des têtes de pont, de 3 atomes de carbone entre deux atomes d'oxygène successifs est à l'origine de ces résultats. Cette situation n'existe pas dans les composés décrits plus haut (sur deux des ponts, deux atomes de carbone entre deux atomes d'oxygène successifs); les fortes constantes de stabilité indiquées dans le tableau 3.2 illustrent bien l'importance de ce point.

Un macrobicycle ayant le même nombre d'atomes d'oxygène dans les chaînes (Fig. 3.29) a été synthétisé de façon stéréospécifique (189).

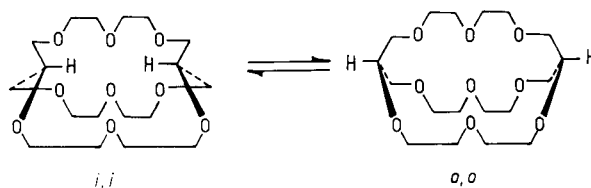
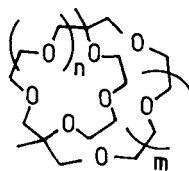


Figure 3.29 Interconversion des formes $i,i \rightleftharpoons o,o$ d'un cryptant [3,3,3] obtenu de façon stéréospécifique (189).

La structure du complexe de Ba^{2+} avec ce ligand (sous forme *o,o*) montre que le cation est coordonné à 11 atomes (9 oxygènes, 2 azotes des groupes thiocyanate).

Plusieurs autres polyéthers macrobicycliques (Fig. 3.30) ayant l'espacement convenable entre les atomes d'oxygène forment des complexes stables avec les cations Na^+ et K^+ (190). Les bonnes sélectivités K^+/Na^+ du composé 1 et Na^+/K^+ du ligand 3 sont à relever (Tableau 3.3).



1 $n = 2, m = 1$

2 $n = 1, m = 1$

3 $n = 1, m = 0$

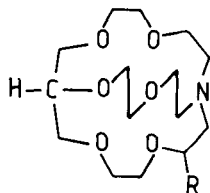
Figure 3.30 Polyéthers macrobicycliques (190).

Tableau 3.3 Constantes de stabilité ($\log K_s$); solvant : méthanol

Composés	Taille des cycles	Log K_s		Sélectivités $K_s(K^+)/K_s(Na^+)$
		Na^+	K^+	
1	20.18.18	4,33	7,06	540
2	18.17.15	5,38	5,94	3,6
3	15.15.14	4,26	2,66	0,025
18-couronne-6		4,30	6,02	52
15-couronne-5		3,31	3,34	1,1

(D'après M. Okahara et coll., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1045, 1984.)

Deux cryptants (Fig. 3.31) possédant un atome de carbone sur une tête de pont et un atome d'azote sur l'autre ont été synthétisés. Ils ont une taille bien adaptée pour le cation Li^+ (191).



1 $R = H$

2 $R = n-C_{12}H_{25}$

Figure 3.31 Polyéthers macrobicycliques à tête de pont mixte : carbone-azote (191).

g) Composés macrobicycliques fonctionnalisés

La fonctionnalisation d'un macrocycle (ou d'un macrobicycle) permet :
 — de moduler sa lipophilie et sa capacité d'intrusion dans les membranes;
 — la fixation sur un support et l'obtention de polymères contenant des entités complexantes.

Un composé macrobicyclique, 6, possédant dans une des chaînes un diol-1,3 disponible pour de nouvelles réactions, a été synthétisé à partir de l'oxétane 3 (Fig. 3.32), lui-même obtenu par réaction du bis(chlorométhyl)3,3-oxétane 1 avec l'amino-alcool 2 (192a).

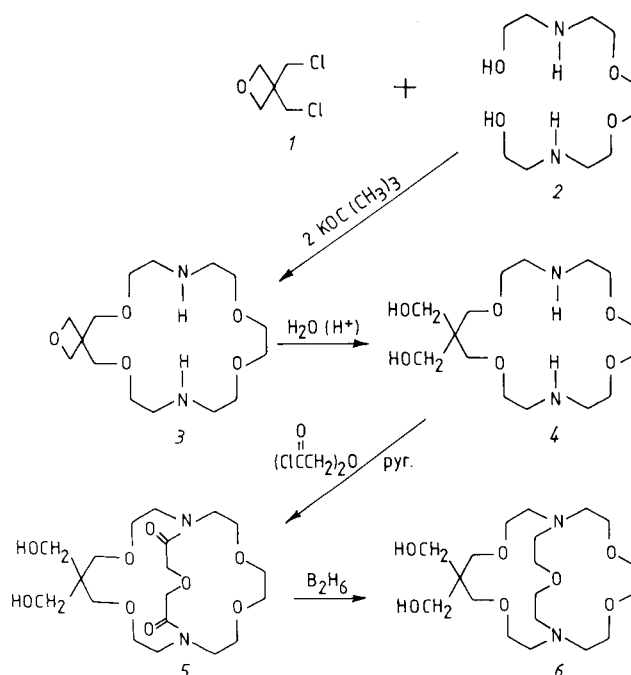


Figure 3.32 Synthèse de composés macrobicycliques fonctionnalisés, avec des atomes d'azote en tête de pont (192a).

Les macrocycles contenant des fragments bis-spiro-oxétane offrent la possibilité de préparer des composés bicycliques avec des atomes de carbone en tête de pont. Ces macrocycles s'obtiennent selon la réaction décrite dans la figure 3.33. Ces composés forment des complexes assez peu stables avec les cations alcalins (192b).

Ces macrocycles offrent de multiples possibilités de synthèse de systèmes bicycliques. Ainsi le composé 1 conduit par hydrolyse à la formation du produit bicyclique 2, ainsi que du tétra-ol 3 (Fig. 3.34); le composé 2 peut

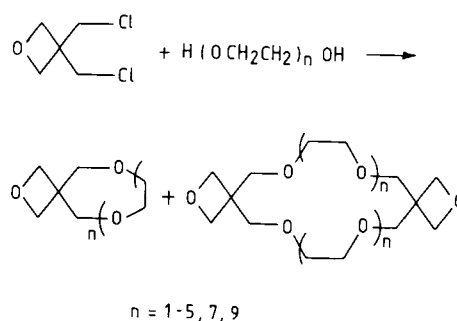


Figure 3.33 Synthèse de macrocycles « bis-spiro-oxétane » (192b).

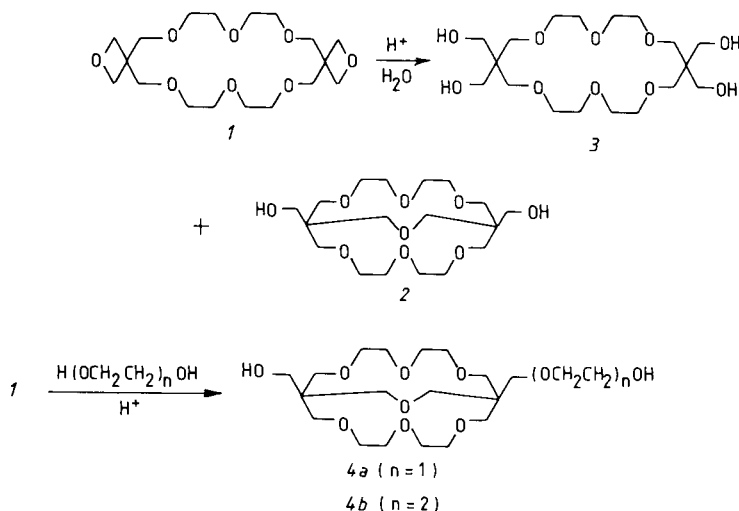


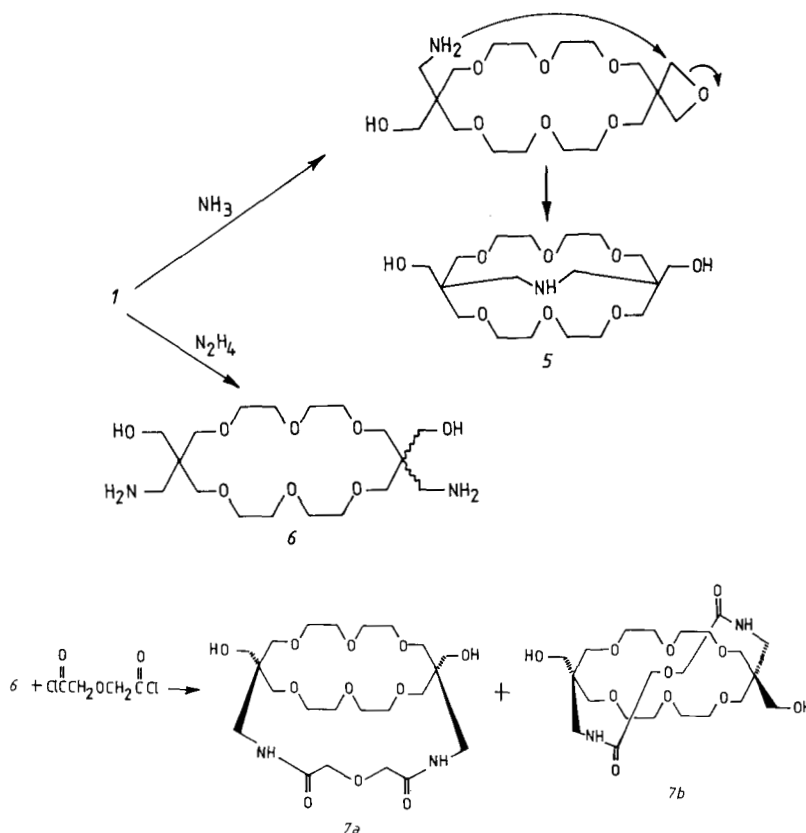
Figure 3.34 Synthèse de composés macrobicyclics fonctionnalisés, avec des atomes de carbone en tête de pont (192).

être obtenu avec des rendements d'environ 30 %. L'alkoolyse de *1* dans l'éthylèneglycol ou le diéthylèneglycol donne les diols *4a* ou *4b* (rendements : 15-25 %).

L'amine bicyclique *5* est le principal produit d'addition de l'ammoniac sur le composé *1* à 200° (Fig. 3.35). L'ouverture d'un cycle oxétane donne un groupe aminométhyle qui attaque et ouvre le second cycle oxétane. La cyclisation transannulaire est stériquement favorisée, d'où un rendement appréciable (50 %) en produit *5*.

Le macrocycle *6* est obtenu par action de l'hydrazine sur *1* à température élevée (rendement 66 %).

La condensation de cette diamine **6** avec les dichlorures de diacide (Fig. 3.36) peut donner de nouveaux composés macrohétérobicycliques, comme l'a montré l'obtention du mélange d'isomères de **7** à partir de **6** et de dichlorure de diglycolyle.



Figures 3.35 et 3.36 Synthèse de composés macrobicycliques fonctionnalisés, avec des atomes de carbone en tête de pont et un (5) ou deux (7) atomes d'azote sur une chaîne (192).

7a et **7b** ont été séparés par cristallisation fractionnée (192a).

h) Macrobicycles à sites rédox

L'introduction d'une unité ferrocène, oxydable en ferricinium, a été signalée ci-dessus (Fig. 3.12, composé **3**).

La quaternisation de la position N-4 des cycles pyraziniques de l'hétéromacrocycle **1** par le diiodo-1,4 butane (Fig. 3.37), a conduit à la formation d'une nouvelle série de cyclophanes **2** (193).

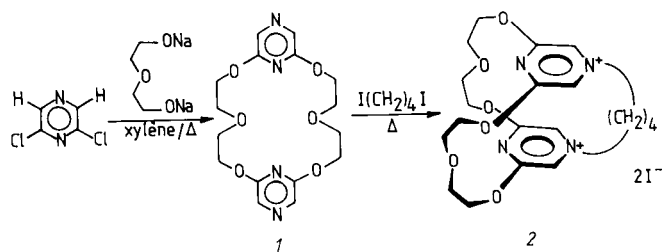


Figure 3.37 Synthèse de composés macrohétérobicycliques portant des sous-unités pyrazinium (193).

Ce type de composé est particulièrement intéressant par suite de la combinaison possible entre ses propriétés complexantes et rédox, ces dernières étant dues aux sites pyrazinium. On peut envisager un transfert d'électron interne lié à la distance d'interaction entre les sites.

3.2.2 Condensation de deux tripodes

La formation d'un bicycle par ce processus (Fig. 3.38) est entropiquement défavorisée.

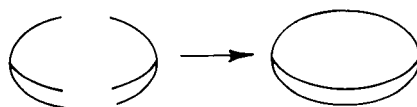


Figure 3.38 Condensation de deux tripodes.

En effet, la condensation intramoléculaire est concurrencée par la condensation intermoléculaire : la figure 3.39 donne une représentation schématique de toutes les possibilités de réactions intra- et inter-moléculaires pouvant se produire après la formation de la première liaison entre les deux tripodes.

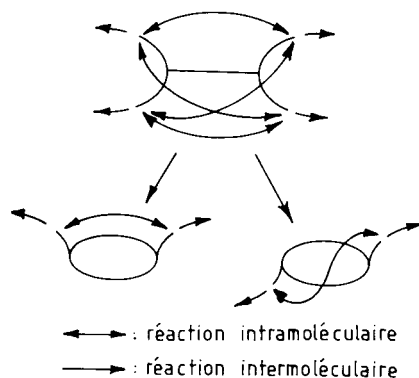


Figure 3.39 Condensations intra- et inter-moléculaires de deux tripodes.

On peut donc s'attendre à de faibles rendements pour ce type de cyclisation menée en une seule opération.

Le composé *1a* de la figure 3.40 a été obtenu par condensation du tris [(p-bromométhyl)-phényle] 1,3,5 benzène avec le tris [(p-mercaptométhyl)-phényle] 1,3,5 benzène, dans les conditions de haute dilution, avec un rendement de 31 % (194).

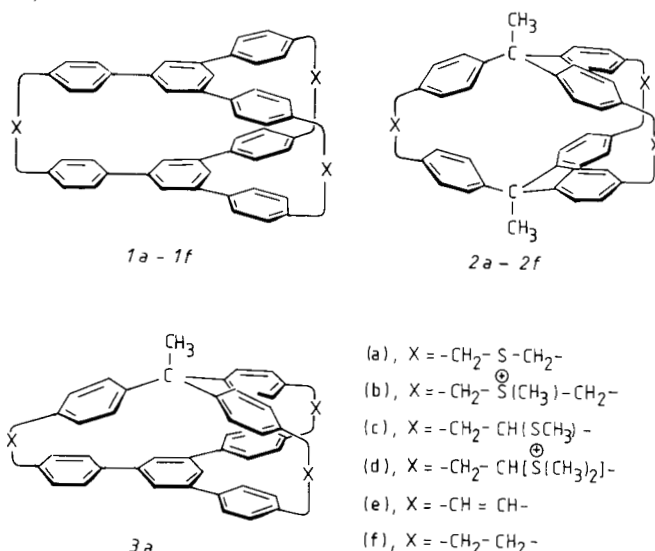


Figure 3.40 Composés macrobicycliques renfermant des noyaux phényle dans les chaînes (194, 195).

La même méthode de couplage a été appliquée à la préparation des composés *2a* et *3a*, avec des rendements de 9 % et 7 %. Les composés *1a*, *2a* ont été transformés en triènes *1e*, *2e*, puis en hydrocarbures *1f* et *2f* par la séquence de réactions (a) → (f) (195) (le détail de ces réactions est donné dans la figure 3-104 de la première partie, page 100).

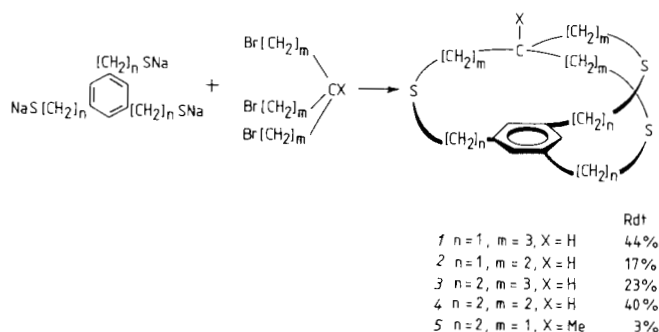


Figure 3.41 Composés macrobicycliques portant un noyau phényle en tête de pont (196).

Les macrobicycles 1 à 5 (Fig. 3.41) ont été préparés en appliquant le principe de haute dilution à la condensation des trithiolates de sodium aromatiques et des dérivés trihalogénés convenables (196).

Pour le composé 5, le rendement est meilleur (15 %) lorsqu'on opère à partir de tris-mercaptopométhyl-1,1,1-éthane et de tris-bromoéthyl-1,3,5-benzène. Pour ces réactions de bicyclisation directe les rendements sont acceptables.

Des polylactones macrobicycliques [k.k.k.] cyclophane (1,3,5) (Fig. 3.42) ont aussi été synthétisées par couplage tripode-tripode. La condensation tri(chlorure d'acide)-triol est faite dans des conditions de haute dilution et en présence d'ion Ag^+ qui favorise les réactions d'estérification; les rendements de bicyclisation sont faibles.

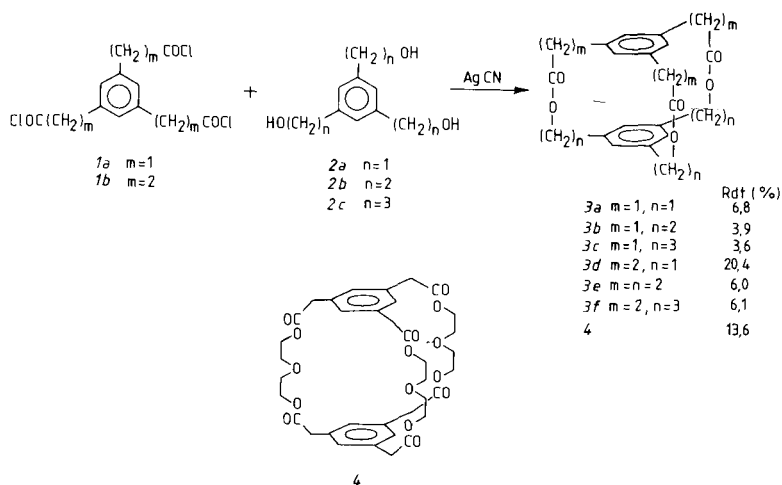


Figure 3.42 Synthèse de polylactones macrobicycliques (197a).

Le composé 4, riche en atomes donneurs, ne forme cependant pas de complexes avec les cations métalliques car sa cavité est trop grande (197a).

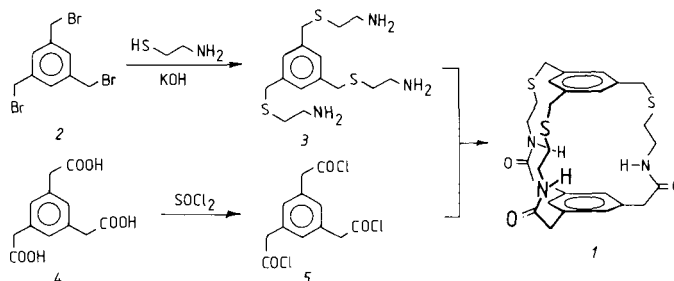


Figure 3.43 Synthèse d'un cyclophane (1,3,5) par formation de liaisons amide (197b).

Le (1,3,5) cyclophane **1** s'obtient par la condensation de la triamine **3** avec le tri(chlorure d'acide) **5** (Fig. 3.43). Le faible rendement (11 %) de cette réaction n'est pas trop gênant car les produits de départ s'obtiennent très facilement.

L'analyse aux rayons X du composé **1** montre que les groupes N-H des fonctions amide sont dirigés vers l'intérieur de la cavité, constituant ainsi des sites d'interaction pour des espèces anioniques telles que F^- (197b).

Dans tous les exemples de couplage tripode-tripode que nous venons de citer, au moins un des réactifs comporte le motif benzène-1,3,5 (groupe rigide). Ce type de couplage est aussi applicable dans le cas des réactifs ayant un atome en tête de pont.

La réaction entre un sel de tosylamide avec un mésylate est très bien adaptée à la formation de macrocycles, car l'encombrement du groupe tosyl défavorise fortement la réaction intermoléculaire. Cette réaction, déjà signalée pour la formation de monocycles, a été étendue à la macrobicyclisation. De la sorte, toute une série de composés a été obtenue (198).

Les synthèses des composés **1** et **2**, suivant les séquences de la figure 3.44, illustrent la méthode. Le composé tripode **3** est le produit de base pour toutes les synthèses. Il permet d'accéder au trimésylate **6** et au composé hexatosyle **8**. La condensation entre **3** et **6**, effectuée dans le DMF chaud et en présence d'un large excès de CO_3Cs_2 , conduit au macrobicycle **9** (Rdt = 50 %). De la même façon, la condensation entre **8** et **6** donne **10** (Rdt = 27 %).

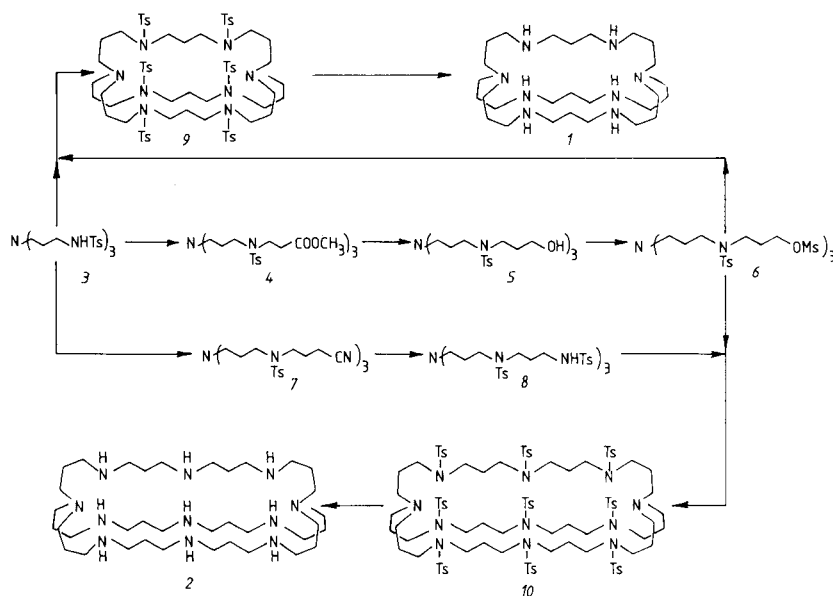


Figure 3.44 Synthèse de polyaza-macrobicycles par couplage de deux tripodes (198).

Ces macrobicycles **9** et **10** sont détosylés très aisément (198). Les composés polyaza obtenus, sous forme protonée, sont de bons complexants d'anions (199).

Des polyaza-macrobicycles de type cyclophane ont aussi été obtenus par cette méthode de condensation (200).

Le couplage tripode-tripode a permis d'obtenir avec de bons rendements des complexants de molécules neutres.

La synthèse de ces composés est donnée dans la figure 3.45; le rendement de bicyclisation est exceptionnellement élevé (79 %). Les produits **5** « out-out » et **5** « out-in » sont séparés par chromatographie puis détosylés par le mélange HBr/Phénol.

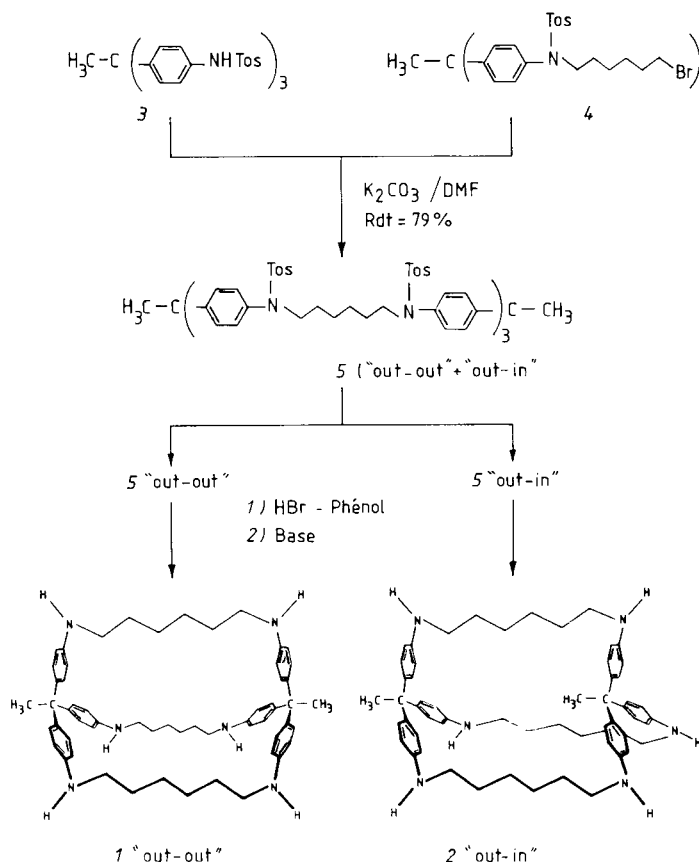


Figure 3.45 Synthèse de bis-triphenylméthane par couplage tripode-tripode (201).

Les composés **1** et **2** en milieu aqueux et acide complexent le naphthalène. La dissolution dans l'eau de l'adamantane par le ligand **1** est remarquable (201). Dans ces complexes, le substrat organique, fixé dans la cavité, est

totallement isolé du milieu aqueux extérieur; la solubilité de l'ensemble est assurée grâce aux fonctions amine protonées.

Un autre type de réaction, le couplage oxydant d'alcynes, a été utilisé pour la formation rapide de composés « cage » (202). Dans ce cas (Fig. 3.46) le couplage est une dimérisation du même tripode de départ *1*.

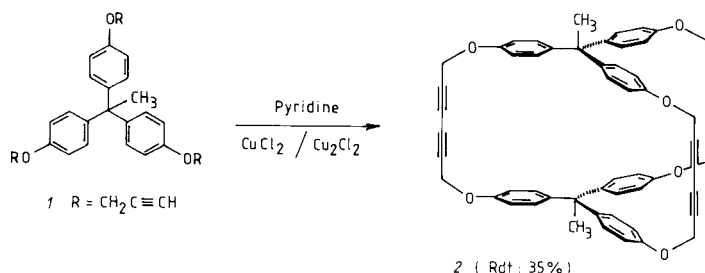


Figure 3.46 Macrobicyclisation par couplage oxydant de trialcynes (202).

3.2.3 Variante de la condensation de deux tripodes (obturation par tripodes)

Comparée au couplage tripode-tripode, qui présente déjà une faible probabilité de formation d'un macrobicycle, l'obturation par tripodes (Fig. 3.47) semble être un défi à la raison.



Figure 3.47 Schéma de l'obturation par tripodes.

Il s'agit en effet de rassembler, en une seule opération, cinq fragments bi- ou trifonctionnels (le nombre de centres réactifs est de douze); en conséquence, les rendements obtenus sont toujours très faibles avec, cependant, de remarquables exceptions.

Cette méthode a été utilisée pour synthétiser les phanes triplement pontés *1-4* représentés dans la figure 3.48.

Comme prévu, on note que les rendements sont faibles (194).

La condensation de la triéthanolamine et de la bis(chlorométhyl)-2,6 pyridine dans le diméthylformamide, en présence d'hydrure de sodium, a donné un composé bicyclique portant un noyau pyridine sur chaque chaîne (Fig. 3.49a); le rendement est de 2 % (203).

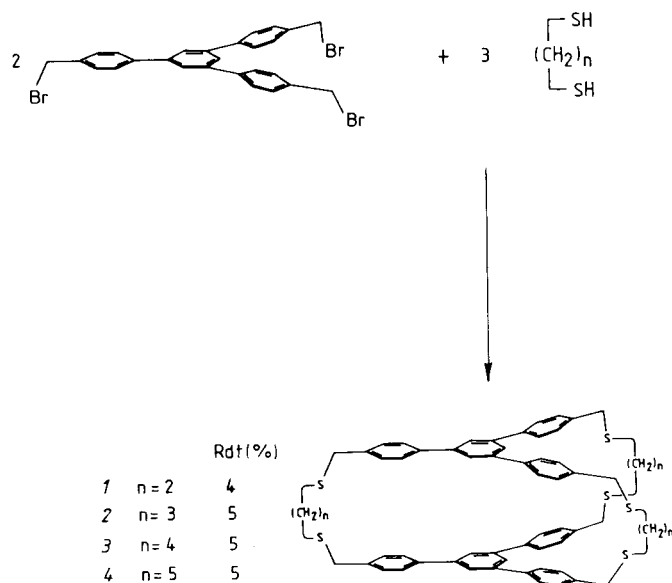
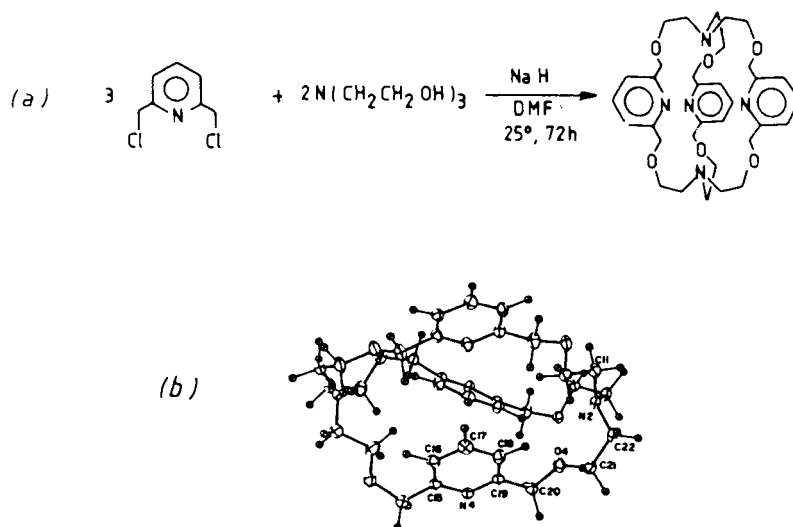


Figure 3.48 Macrocyclisation par la méthode d'obturation par tripodes (194).



L'analyse structurale aux rayons X (Fig. 3.49b) a montré que, dans cette molécule bicyclique, les paires d'électrons libres des azotes en tête de pont sont de configuration *i,i*, et que l'un des noyaux pyridine est curieusement situé à l'intérieur de la cavité.

La même réaction, effectuée à partir de dichloro-2,6 pyridine et de triéthanolamine dans le xylène (Fig. 3.50), conduit à un cryptant dont les atomes d'azote en tête de pont possèdent une configuration plane, avec des angles de liaison C-N-C de 120°, cristallographiquement équivalents (204). La planéité des atomes d'azote en tête de pont est bien visible dans la figure 3.51b.

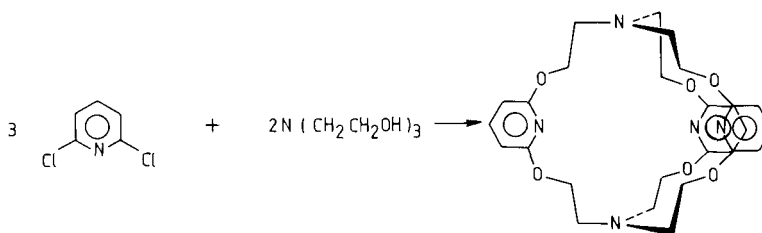


Figure 3.50 Synthèse d'un cryptant par la méthode d'obturation par tripodes, (rendement 5 %) (204).

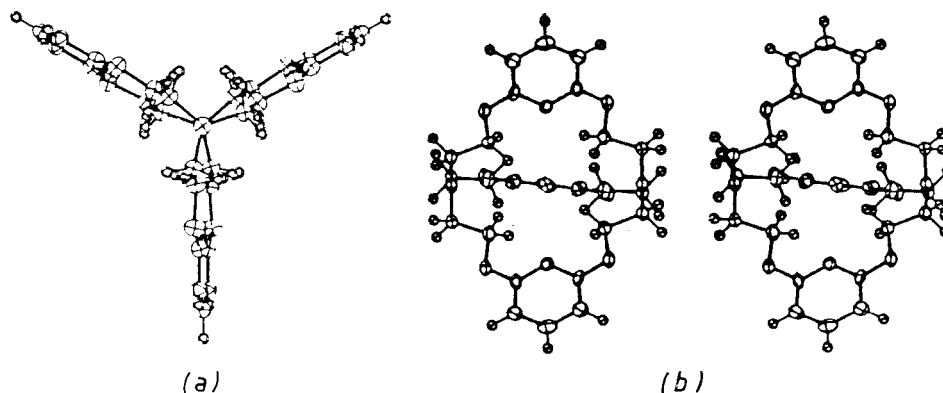


Figure 3.51 Structure d'un cryptant dont les atomes d'azote en tête de pont ont une configuration plane. [D'après G.R. Newkome et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1047, 1979, (204)]. (*b* : vue stéréoscopique).

Ces configurations planes sont tout à fait surprenantes.

L'obturation par tripodes peut être une méthode très efficace, comme cela est illustré par la remarquable synthèse du système *1* (Fig. 3.52); les produits de départ sont d'un accès facile et cette réaction à 12 centres se fait avec un très bon rendement (60 %).

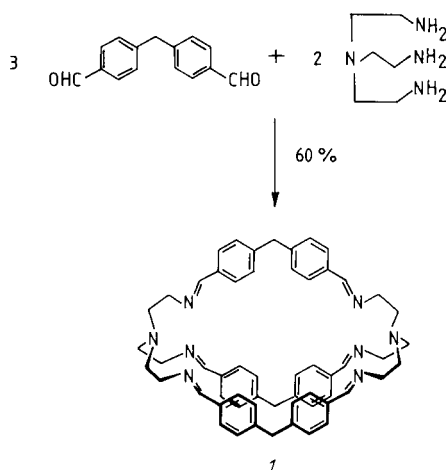


Figure 3.52 Synthèse en une étape d'un hexa-imino-cryptant (205).

Des complexes dinucléaires de ce composé, $[\text{Cu}_2 \subset 1]^{2+}$, $[\text{Ag}_2 \subset 1]^{2+}$, ont été caractérisés (205). La réduction des fonctions imine conduit à la polyamine qui sous forme protonée complexe des anions.

3.2.4 Cyclisations avec support interne

La synthèse par étapes (cf. Fig. 3.2) des systèmes bicyclo $[k, l, m]$ ou diaza-bicyclo $[k, l, m]$ ⁽¹⁾ devient difficile quand les valeurs de k, l, m sont comprises entre 3 et 5 (ces nombres correspondent à la formation de cycles moyens ayant des tailles comprises entre 8 et 12 atomes). Rappelons à ce propos que la synthèse du cryptant [1.1.1.] est très laborieuse (Cf. § 3.2.1a, et plus loin § 3.3.2d).

Des stratégies particulières de synthèse ont été élaborées pour ce type de composés; elles utilisent un support interne.

a) Support N-N

La synthèse de diaza-bicyclo $[k, l, m]$ alcanes, à cycle moyen, a été réalisée (Fig. 3.53a) en utilisant comme support interne une liaison N-N, qui est ensuite éliminée à partir d'un dication intermédiaire. Ce dication a une

⁽¹⁾ La désignation des systèmes bicyclo et des cryptants peut prêter à confusion. Pour les systèmes bicyclo les nombres k, l, m , désignent le nombre d'atomes de carbone et d'hétéroatomes dans chacune des trois chaînes; dans le cas des cryptants, les nombres $[n, o, p]$ désignent le nombre d'atomes d'oxygène dans chaque pont, étant entendu que la chaîne avec un atome d'oxygène est $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, avec deux atomes d'oxygène elle est $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2-$ etc. Le cryptant [1.1.1.] est donc un diaza-bicyclo [5.5.5] heptadécane.

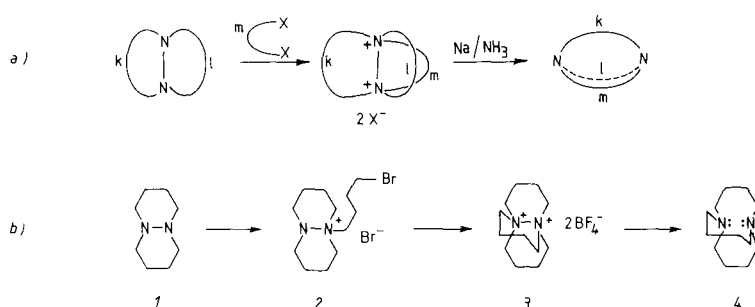


Figure 3.53 Synthèse de diaza-bicyclo $[k, l, m]$ alcanes à l'aide d'un support interne (206).

structure de propellane et est, en fait, un dication hydrazinium dont la liaison N-N peut être aisément coupée par réduction (206).

Le mode d'obtention du diaza-1,6 bicyclo $[4,4,4]$ tétradécane est détaillé dans la figure 3.53b. Le diaza-1,6 bicyclo $[4,4,0]$ décane **1**, traité par le dibromo-1,4 butane donne **2** qui, traité par AgBF_4 dans HBF_4 aqueux, est cyclisé en **3**; ce dication est réduit en **4** par Na/NH_3 avec un rendement de 84 % (206b). Par cette méthode, diverses diamines, notamment $[3,3,2]$, $[3,3,3]$, $[4,3,3]$, $[4,4,3]$, ont été obtenues. Cette voie d'accès est donc très générale et très utile pour la formation des diazabicycles moyens (206c).

La chimie de ces composés est extrêmement riche. La proximité imposée des atomes en tête de pont entraîne des propriétés particulières dues à leurs interactions mutuelles. Du fait de la faible taille des cavités de ces macrobicycles, la protonation de ces composés est aussi très singulière (voir plus loin).

Nous commenterons rapidement les propriétés marquantes des macrobicycles **1** à **4** (Fig. 3.54) en insistant particulièrement sur le composé **4**, le plus largement étudié.

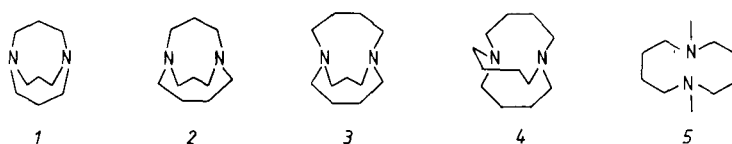


Figure 3.54 Exemples de diaza-bicyclo $[k, l, m]$ alcanes, **1** - **4** (206).

Par oxydation, ces composés donnent successivement un radical cation **B** puis un dication **C** (Fig. 3.55). Le nombre d'électrons impliqués dans les interactions entre les deux atomes d'azote en tête de pont passe donc de 4 (**A**) à 3 (**B**) puis à 2 (**C**).

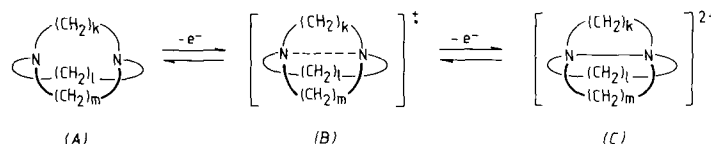


Figure 3.55 Formation du radical cation *B* et du dication *C* par oxydation d'un diaza-bicyclo [*k*, *l*, *m*] alcane.

Le premier potentiel d'ionisation (I_1) de ces composés, déterminé par spectroscopie photoélectronique, est exceptionnellement bas; il est compris entre 6,64 et 6,85 eV (pour les amines tertiaires comme NEt_3 , NPr_3 , NBu_3 , ce potentiel est d'environ 8 eV). Cette oxydation facile en radical cation $(\text{N} \cdots \text{N})^+$ s'explique par l'interaction des doublets libres : le départ d'un électron diminue fortement ces interactions répulsives (207a). Le deuxième potentiel d'ionisation (I_2) est compris entre 7,77 et 7,90 eV ce qui donne une différence $I_2 - I_1$ d'environ 1,1 eV; cette grande valeur corrobore la forte interaction entre les doublets libres. Le composé **5** (voir Fig. 3.54) dans lequel les doublets des atomes d'azote sont « libres de s'éviter » ne présente qu'un pic d'ionisation à 7,81 eV (207b).

Les radicaux cations formés sont extrêmement stables. En solution dans l'acétonitrile, et à température ordinaire, le radical cation **1**⁺ a un temps de demi-vie de 1 jour; dans les mêmes conditions le radical cation **4**⁺ a un $t_{1/2}$ de 1 an et **5**⁺ de seulement 5 millisecondes.

La stabilité inhabituelle de ces radicaux cations est attribuée à la formation d'une liaison à 3 électrons constituée de 2 électrons σ et d'un électron σ^* (207c). D'autres exemples de ce type de liaison « exotique » existent, et de nombreuses études théoriques lui ont été consacrées (208).

Le caractère liant de cette liaison est faible (1/2), mais dans le cas des systèmes bicycliques, les contraintes des chaînes carbonées favorisent le recouvrement des orbitales des atomes d'azote, et assurent à la fois la formation et la stabilité de la liaison à trois électrons. Dans le cas de **5**⁺, ces contraintes n'existant pas, la rupture de la liaison $(\text{N} \cdots \text{N})^+$ se fait facilement : les atomes d'azote se séparent en $-\text{N}^+$ et $:\text{N}-$; un proton en α du radical cation est ensuite transféré sur la fonction amine. Ainsi s'explique la courte durée de vie du radical cation **5**⁺ (207b, d).

Les études cristallographiques sur le composé **4** et ses dérivés **4**⁺ et **4**²⁺ ont permis de préciser de nombreux points (209a, b). Dans la diamine **4** (Fig. 3.56) la répulsion des doublets des atomes d'azote se traduit par une distance N—N très grande (2,806 Å).

Cette grande séparation, et en conséquence l'importance de la répulsion doublet-doublet, s'apprécie mieux quand on considère que la contrainte des chaînes $(\text{CH}_2)_4$ tend à imposer une distance entre les têtes de pont d'environ 1,5 Å; à cette distance, observée dans le dication **4**²⁺, les chaînes sont en effet dans une conformation relaxée : dans **4**²⁺, comme dans le [4,4,4] propellane (209c), les trois cycles construits sur l'axe N-N ou C-C sont en conformation chaise.

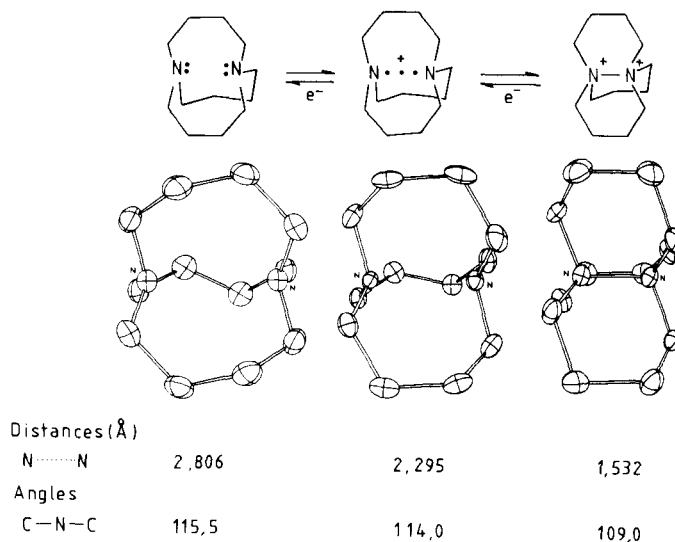


Figure 3.56 Structures du diaza-1,6 bicyclo [4,4,4] tétradécane et de ses produits d'oxydation, le radical cation et le dication. [D'après R.W. Alder et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 949, 1985, (209b)].

La structure du radical cation 4^+ est d'une importance primordiale. On peut noter d'abord un grand raccourcissement de la distance N—N (d'environ 0,5 Å) résultant du passage d'un système strictement répulsif (4) à un système faiblement attractif (4^+). Le point fondamental est la pyramidalisation, vers l'intérieur de la cavité, des atomes d'azote (passage de l'angle CNC de 115,5 à 114°); en effet, un radical cation localisé sur un seul atome d'azote aurait un angle CNC de 120° alors que l'autre atome d'azote serait pyramidal. Le groupe de symétrie de 4^+ , proche de D_3 , reflète bien la distribution symétrique des trois électrons sur les deux atomes d'azote. Enfin, les variations des angles de liaison et de torsion (voir référence 209b) vont dans le sens d'une diminution des contraintes dans les chaînes carbonées, quand on passe de 4 à 4^+ puis à 4^{2+} .

Différentes études spectroscopiques, faites en solution, renforcent l'image d'une liaison N—N symétrique dans le radical cation (209d).

b) Support N-H

Nous avons déjà signalé (cf 1^{re} partie, Fig. 3.58) que des liaisons hydrogène intramoléculaires peuvent favoriser la synthèse de macrocycles. Utilisant ce support interne, Montanari et coll. ont mis au point une synthèse efficace des cryptants [1.1.1] **4a** et **4b** (Fig. 3.57). Ces composés ont été obtenus avec des rendements d'environ 40 %, par condensation du dérivé monométallé de la diaza-couronne **1** avec le bis-méthanésulfonate du diéthylèneglycol ou de son dérivé alkylé (210). Les systèmes macrobicycliques **4a** et **4b** sont isolés sous

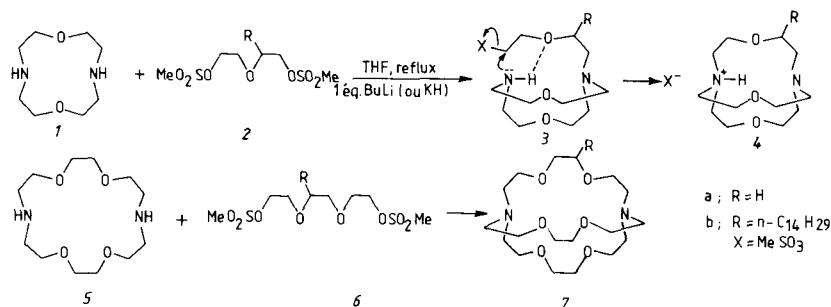


Figure 3.57 Synthèse de cryptants favorisée par la formation de liaison hydrogène intramoléculaire (210).

forme de leurs cryptates de proton. Comme nous le verrons plus loin le proton ne peut être extrait de la cavité de ces macrobicycles.

Le mécanisme d'assistance de la liaison hydrogène intramoléculaire est illustré dans l'intermédiaire 3. Ce mécanisme repose sur des constatations expérimentales : a) le rendement est de 40 % avec 1 équivalent de base, alors qu'avec 2 équivalents, on obtient un mélange polymérique inséparable; b) les rendements ne dépendent pas du cation (Li^+ ou K^+), le rôle de support externe par un cation est donc peu probable.

La méthode peut être étendue aux macrobicycles plus grands : $5 + 6 \rightarrow 7a$ ou $7b$. Mais il semble que, dans ces cas, l'assistance du cation est plus importante que celle de la liaison hydrogène.

3.2.5 Cyclisations avec support externe

Le rôle de support externe, joué par un cation métallique, a déjà été mentionné dans la première partie (cf § 1.3.3.4). Une importante classe de macrobicycles a été élaborée selon le même principe. Le rôle du cation métallique est en premier lieu de maintenir un certain nombre de fragments réactifs dans sa sphère de coordination; ceci suppose un échange ligand-métal lent; idéalement, aucune de ces liaisons ligand-métal ne devrait être rompue pendant la durée de la synthèse. Le cation métallique joue aussi un rôle au niveau de la réactivité des groupes fonctionnels impliqués, un effet activant étant évidemment souhaitable; nous verrons qu'il peut, de plus, jouer un rôle de protecteur de fonctions réactives.

Cette méthode donne la pleine mesure de son utilité quand les réactifs de départ sont simples, donc disponibles en grande quantité, et quand la réaction de bicyclisation se fait en une seule opération avec un bon rendement.

a) Sépulchrates

Ces conditions idéales sont réunies dans la synthèse de l'octa-aza-cryptate de la figure 3.58 qui a été obtenu par condensation de l'ion tris(éthylène-

diamine)-Co(III) avec le formaldéhyde et l'ammoniac; le rendement est supérieur à 95 % (211). Plusieurs dizaines de grammes peuvent ainsi être obtenus facilement en une seule opération (211c).

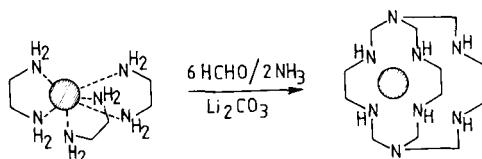


Figure 3.58 Synthèse d'un octaazacryptate (sépulchrane), l'ion cobalt servant de support externe (211).

Derrière la simplicité de la réaction globale se dissimule évidemment une succession d'étapes intermédiaires se déroulant toutes dans la sphère de coordination du cation métallique. Une représentation schématique du mécanisme postulé (211b) est donnée dans la figure 3.59 (les charges et les parties non directement concernées ont été omises).

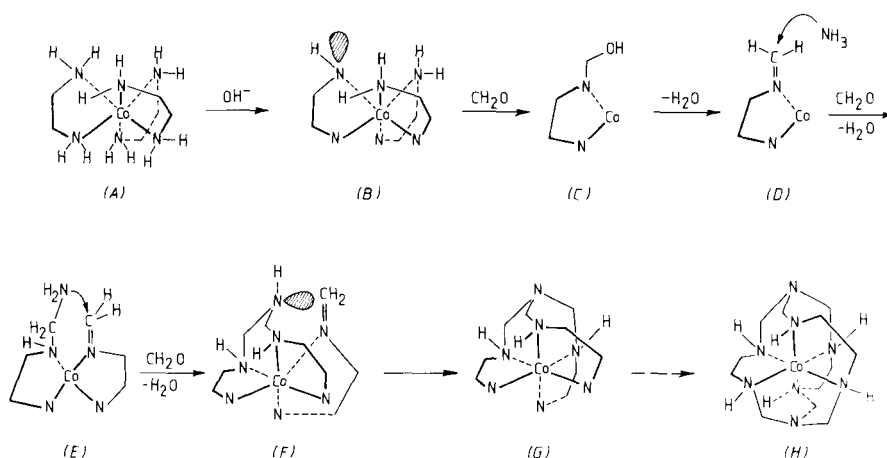


Figure 3.59 Mécanisme de formation du sépulchrane (211).

Le complexe Co(en)₃³⁺ (A) est déprotoné pour donner B qui réagit avec le formol pour conduire à la carbinolamine C; celle-ci est déshydratée en imine D qui subit alors une attaque par l'ammoniac. C'est au niveau de cette étape que le rôle du métal est crucial; d'une part sa coordination à l'atome d'azote confère à la liaison C=N un caractère proche de celui d'un ion iminium, l'addition d'un nucléophile sur le carbone est donc facilitée; d'autre part, le cation métallique protège la fonction imine de la protonation qui aboutirait à la destruction de cette fonction.

Après l'addition de NH_3 , le même cycle d'opérations (addition de formol, déshydratation) se répète sur la deuxième puis la troisième branche, pour donner successivement *E* et *F*; à chaque fois, la fonction amine non coordonnée s'additionne sur l'imine formée pour aboutir finalement à *G*. Le même enchaînement d'opérations s'effectue ensuite sur l'autre face pour donner enfin le complexe macrobicyclique *H*.

Par des prélèvements en cours de réaction certains intermédiaires ont pu être isolés; ceux-ci ont permis de proposer le mécanisme de la réaction.

Il faut enfin noter qu'en partant de l'une ou l'autre des formes chirales de Co(en)_3^{3+} , on obtient un seul isomère optiquement actif, avec rétention de la chiralité de l'ion Co(en)_3^{3+} . Cette stéréospécificité implique pour chaque étape intermédiaire une orientation privilégiée des groupes réactants (212).

Sargeson a donné à ce type de système bicyclique le nom de « sépulchrates » (sep). La structure du Co(sep)^{3+} (Fig. 3.60) montre que le complexe est de type cryptate, que sa symétrie est proche de D_3 et que six atomes d'azote interagissent avec le cation métallique.

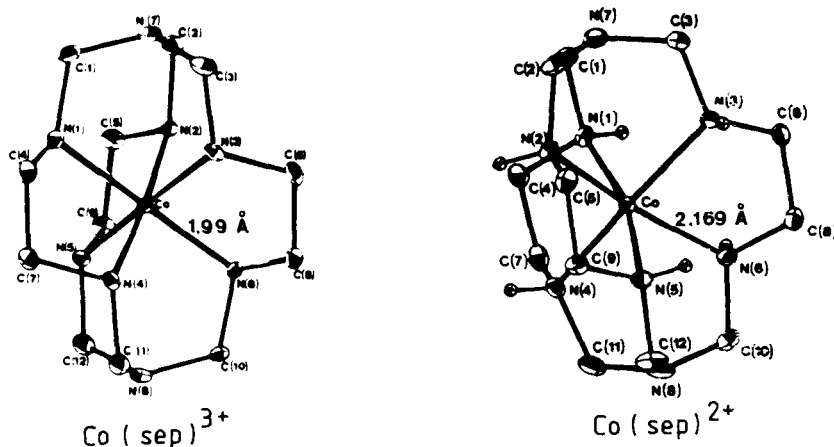
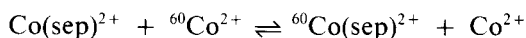


Figure 3.60 Structures des sépulchrates Co(sep)^{3+} et Co(sep)^{2+} . [D'après A.M. Sargeson, *Chem. in Britain*, **15**, 23, 1979, (212)].

Le vocable poétique utilisé pour désigner ce complexe laisse présager des propriétés complexantes hors du commun. Le ligand « sep » ne peut être séparé de son complexe Co(sep)^{3+} ; ce dernier ne subit aucune altération par traitement à ébullition avec une solution d'acide chlorhydrique 12 M; même les atomes d'azote en tête de pont, pourtant non coordinants, ne sont pas protonés. Le complexe du Co (II), obtenu en traitant le Co(sep)^{3+} par le zinc en milieu acide, est aussi très stable. Ainsi, la racémisation du Co(sep)^{2+} chiral est très lente, ce qui suppose qu'il ne se produit pas (ou très peu) de décomplexation. Ceci a été confirmé par une expérience d'échange à l'aide de cobalt radioactif selon :



Au bout de 24 h, moins de 1 % de ^{60}Co a été incorporé dans la cavité (211d).

La stabilité de $\text{Co}(\text{sep})^{2+}$ a permis de déterminer sa structure aux rayons X (Fig. 3.60; 211d).

Notons que $\text{Co}(\text{sep})^{2+}$ traité par O_2 en solution aqueuse se réoxyde en $\text{Co}(\text{sep})^{3+}$, avec une rétention de la configuration absolue supérieure à 99 %, et formation d'eau oxygénée :



Cette réaction est quantitative et très rapide (211d).

Les propriétés électrochimiques de $\text{Co}(\text{sep})^{3+}$ ont été étudiées en détail.

La voltamétrie cyclique du sélulchrate de cobalt présente une vague de réduction réversible, à $-0,27$ volt par rapport à l'électrode standard à hydrogène (NHE) : ce potentiel de réduction est plus négatif que celui observé pour $\text{Co}(\text{en})_3^{3+/2+}$ ($-0,13$ V) et $\text{Co}(\text{NH}_3)_6^{3+/2+}$ ($+0,01$ V).

La comparaison de ces valeurs avec les potentiels de réduction observés avec d'autres ligands aminés, donnant tous des complexes hexacoordinés (Fig. 3.61), a permis de donner une base d'explication à l'évolution du potentiel de réduction des systèmes $\text{Co}^{3+/2+}$ selon la nature du ligand (213a).

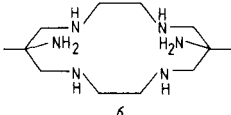
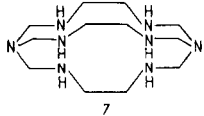
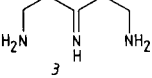
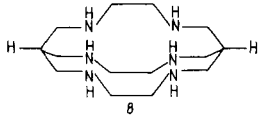
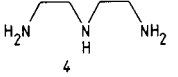
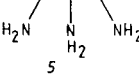
	E 1/2	ΔU		E 1/2	ΔU
	+0,13	82,8		-0,61	14,8
	-0,13	56,7		-0,27	79,1
	+0,28	110,5		-0,37	74,7
	-0,20	61,9		+0,01	58,9
	-0,34	41,8			

Figure 3.61 Corrélation entre le potentiel de réduction $\text{Co}(\text{III})/\text{Co}(\text{II})$ et la variation d'énergie de tension des complexes (ΔU) qui accompagne cette transformation [D'après T.W. Hambley, *Inorg. Chem.*, **27**, 2496, 1988, (213b)].

A l'aide de calculs de mécanique moléculaire les énergies de tension U Co (III) et U Co (II), de tous les complexes formés avec Co (III) et Co (II) ont été déterminées. A ces valeurs correspondent des longueurs de liaison Co (III) - N ou Co (II) - N qui sont en bon accord avec les résultats cristallographiques, connus pour tous les complexes décrits avec Co (III), et pour quelques complexes de Co (II). Dans tous les cas, l'énergie de tension de l'état Co (II) est inférieure à l'énergie de tension de l'état Co (III) correspondant. Ceci s'explique car la liaison Co (II) - N est plus longue (d'environ 0,2 Å) que Co (III) - N; les interactions intra-ligand sont donc plus faibles que dans le cas des complexes avec Co (III). Il en résulte que le passage de Co (III) à Co (II) s'accompagne d'une diminution de la tension qui s'exprime par $\Delta U = U \text{ Co (III)} - U \text{ Co (II)}$ (213b). Selon le système considéré, cette diminution de la tension sera plus ou moins marquée (Fig. 3.61). Pour les ligands diamino 1 et 2 on constate que ΔU est plus grand pour 1 que pour 2; ceci veut dire que la diminution de la tension stérique lors du passage Co (III) $\rightarrow$ Co (II) est plus forte pour 1 que pour 2 avec pour corollaire que Co (III) est moins stable dans 1 ($E_{1/2} = + 0,13 \text{ V}$) que dans 2 ($E_{1/2} = - 0,13 \text{ V}$). Ces résultats se retrouvent dans les données cristallographiques des complexes Co (1) $_3^{3+}$ et Co (2) $_3^{3+}$. Du fait de la tension stérique, la distance Co-N est légèrement plus grande (1,98 Å) dans 1 (213c) que dans 2 (1,96 Å) (213b). En d'autres termes, le ligand 1 a plus de mal à coordonner un petit cation [Co (III)] que le ligand 2; par contre 1 coordine mieux un cation plus gros [Co (II)] que 2.

Pour les composés triamino 3-5 les mêmes tendances sont observées. La diminution de tension lors du passage Co (III) $\rightarrow$ Co (II) est très grande pour 3 ce qui entraîne une forte valeur de $E_{1/2}$ (+ 0,28 V, NHE). Les composés 4 et 5 ont des ΔU plus petits donc des $E_{1/2}$ plus négatifs; 5, avec ses sites d'interaction très proches, est parfaitement adapté à la coordination de Co (III) ($E_{1/2} = -0,34 \text{ V}$, NHE). Les résultats cristallographiques sont en parfaite concordance avec cette évolution; les liaisons Co (III)-N sont de 2,03 Å pour 3, 1,97 Å pour 4 et 1,96 Å pour 5 (213d).

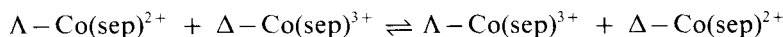
Le composé 6 (qui contient en quelque sorte deux éléments 5 dans son cycle) a un potentiel de réduction exceptionnellement bas ($E_{1/2} = -0,61 \text{ V}$, NHE) et une des plus petites distances Co (III) - N (1,94 Å) connue (213e). Il n'est donc pas surprenant de trouver un ΔU très faible.

De par leurs structures, les composés macrobicycliques 7 et 8 ont des degrés de liberté réduits; ceci entraîne de fortes valeurs de U Co (III) et U Co (II). De ce fait, la réduction Co (III) $\rightarrow$ Co (II) se fait dans les deux cas avec une notable diminution de la tension, mais les valeurs de $E_{1/2}$ restent cependant négatives.

Tous les exemples cités montrent donc qu'il existe une corrélation entre les changements de l'énergie de tension et le potentiel de réduction; d'autres facteurs interviennent aussi, le degré de substitution des fonctions amine par exemple (213b). Relevons que Busch et coll. ont abouti, en ce qui concerne les liens entre la tension des ligands et le potentiel de réduction, à des conclusions identiques avec des composés polyaza-macrocycliques (213f).

En ce qui concerne le transfert d'électron le système Co (sep) $^{2+/3+}$ présente aussi des propriétés très intéressantes (211a, d).

La vitesse de transfert d'électron a été mesurée par la vitesse de racémisation d'un mélange de $\Delta\text{-Co(sep)}^{3+}$ et $\Lambda\text{-Co(sep)}^{2+}$, en concentrations égales ⁽²⁾ selon :



Notons que le processus de racémisation est dû au transfert d'électron et non à un échange ligand-métal qui aboutirait au même résultat (voir plus haut l'expérience d'échange $\text{Co(sep)}^{2+} + {}^{60}\text{Co}^{2+}$).

La constante de vitesse de cette réaction d'auto-échange est environ 10^5 fois plus grande que pour $\text{Co(en)}_3^{2+/3+}$.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le transfert rapide de l'électron.

Des calculs de mécanique moléculaire ont montré qu'à l'état de transition il se produit une diminution de la tension interne du ligand, ce qui a pour effet de diminuer l'énergie d'activation de la réaction de transfert. En d'autres termes, ce résultat suggère que la cavité est un peu trop grande pour Co (III) et un peu trop petite pour Co (II); les tensions qui existent dans les deux états d'oxydation favorisent donc le passage par l'état de transition (214a). Dans

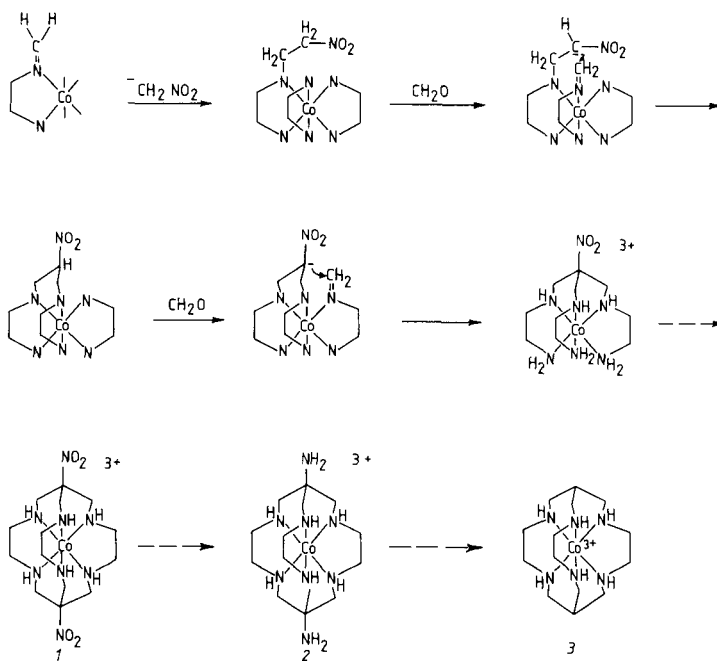


Figure 3.62 Schéma de synthèse de sarcophagines (214a, c).

⁽²⁾ Les configurations Λ et Δ sont définies selon les règles de l'IUPAC, *Pure and Appl. Chem.* **28**, 1 (1971).

des systèmes comme $\text{Co(en)}_3^{2+/3+}$, ayant des degrés de liberté beaucoup plus grands, de telles tensions ne peuvent se produire.

D'autres calculs mettent l'accent sur les changements conformationnels qui se produisent lors du passage $\text{Co(II)} \rightarrow \text{Co(III)}$. Pour le sélénhydrate de cobalt, ces calculs montrent que le *même* conformère est le plus stable, tant pour Co(III) que pour Co(II) ; le transfert d'électron se fait donc sans modifications structurales importantes. Cette situation est exceptionnelle car, en général, dans des systèmes moins organisés, le transfert d'électron se fait en passant par plusieurs états intermédiaires dont les caractéristiques thermodynamiques et cinétiques influencent le processus global observé (214b).

Le composé 8, mentionné dans la figure 3.61, a été baptisé « sarcophagine »; sa synthèse utilise la réactivité du carbone du nitrométhane. Le mécanisme de formation (Fig. 3.62) s'apparente à celui du Co(sep)^{3+} . Le composé $\text{Co}[\text{di}(\text{NO}_2)\text{sar}]^{3+}$ (1) peut être réduit en $\text{Co}[\text{di}(\text{NH}_2)\text{sar}]^{3+}$ (2) et celui-ci transformé en $\text{Co}(\text{sar})^{3+}$ (3) (214 a,c).

D'autres ligands contenant des atomes de soufre et d'azote ont été obtenus à partir du complexe de Co(III) du dérivé préparé par condensation de l'éthylènimine et du tris(mercaptométhyl)-1,1,1-éthane, (ten) (215a) (Fig. 3.63).

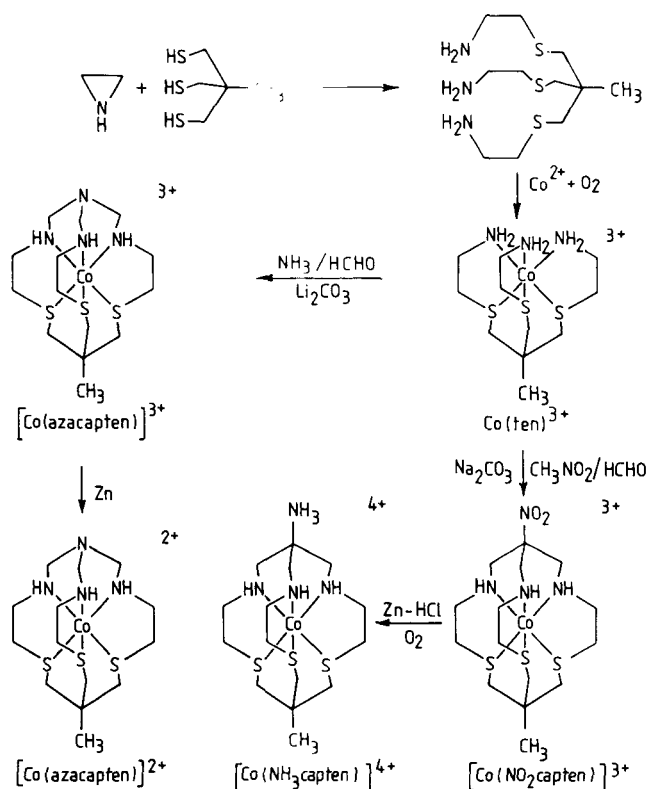


Figure 3.63 Synthèse de polyaza-polythia-macrobicycles (215a).

L'encapsulation du cobalt (III) a été effectuée par condensation du $[\text{Co}(\text{ten})]^{3+}$ avec le formaldéhyde et, soit l'ammoniac, soit le nitrométhane, pour conduire respectivement au $[\text{Co}(\text{aza-capten})]^{3+}$ ou au $[\text{Co}(\text{NO}_2\text{-capten})]^{3+}$. La réduction de ce dernier a donné le dérivé amino correspondant, le $[\text{Co}(\text{NH}_3\text{-capten})]^{4+}$.

L'introduction d'atomes de soufre entraîne une modification de la taille de la cavité macrobicyclique; son caractère donneur « mou » se manifeste par la stabilisation des bas degrés d'oxydation ($E_{1/2} = -0,01 \text{ V}$, NHE) (215b). La vitesse d'auto-échange $\text{Co}(\text{II}) \rightleftharpoons \text{Co}(\text{III})$ du $\text{Co}(\text{azacapten})^{2+/3+}$ est très rapide, environ 10^3 plus grande que celle de $\text{Co}(\text{sep})^{2+/3+}$ (215c).

L'introduction d'une obturation à partir d'un tripode sur support a été réalisée par condensation du formaldéhyde et du nitrométhane avec le complexe de $\text{Co}(\text{III})$ du bis[tris-(aminométhyl)-1,1,1]éthane] (Fig. 3.64). Le rendement en polyazacryptate macrotricyclique est d'environ 50 % (216a).

Dans le complexe *1* l'entourage du cation est très distordu (cycles chélate à 4 et 6 atomes); le ligand est très tendu d'où une forte déstabilisation de $\text{Co}(\text{II})$ (pour lequel une expansion du ligand est nécessaire) donc un $E_{1/2}$ très négatif ($-0,62 \text{ V}$, NHE) (216a).

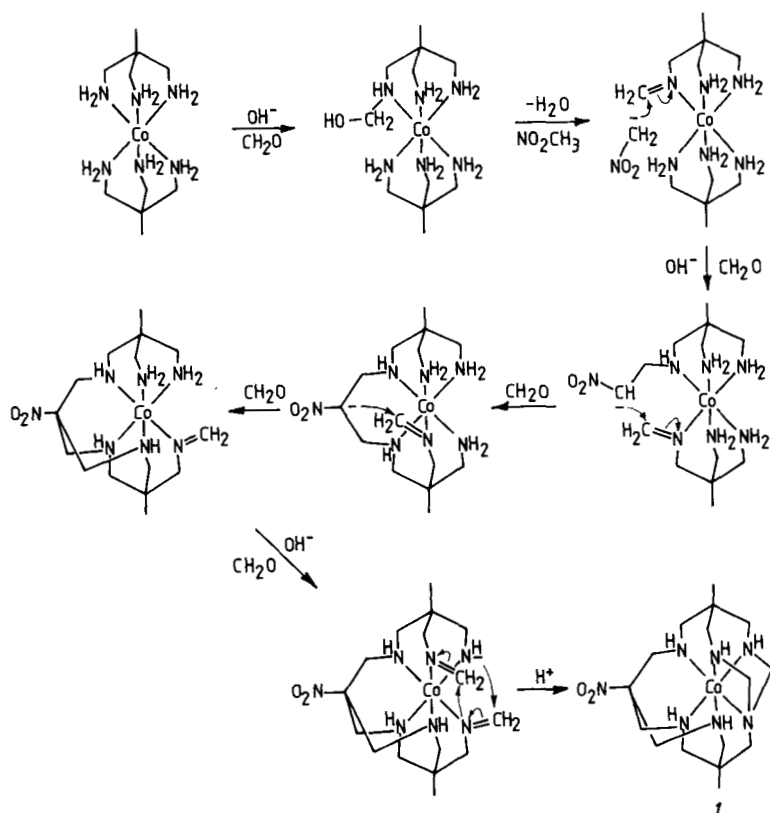


Figure 3.64 Synthèse d'un polyaza-cryptate macrotricyclique (216a).

Des composés de type sépulchrates ou sarcophagine ont été synthétisés en utilisant au départ des complexes $M(en)_3^{3+}$ formés avec d'autres cations : Pt^{4+} (216b), Ni^{2+} (216c); dans ce dernier cas le rendement est très faible.

Les ligands de la famille $Co(sar)^{3+}$ peuvent être obtenus à l'état libre par décomplexation (le mode opératoire de cette importante réaction n'a pas encore été publié); les complexes d'autres cations, V (IV), Cr (III) etc. peuvent ainsi être formés (216, d, e).

Les complexes de cobalt ont trouvé des applications dans la photoréduction de l'eau. Ces complexes présentent en effet plusieurs des qualités requises pour être de bons agents de transfert d'électron. Sont particulièrement à noter la stabilité des degrés d'oxydation Co (III) et Co (II), la grande variété des ligands, ce qui permet un contrôle à la fois du potentiel d'oxydo-réduction et de la vitesse du transfert électronique (217).

b) Cryptants photoactifs

Des ligands macrobicycliques contenant des groupes photoactifs, bipyridine ou phénanthroline (Fig. 3.65) ont été synthétisés (218).

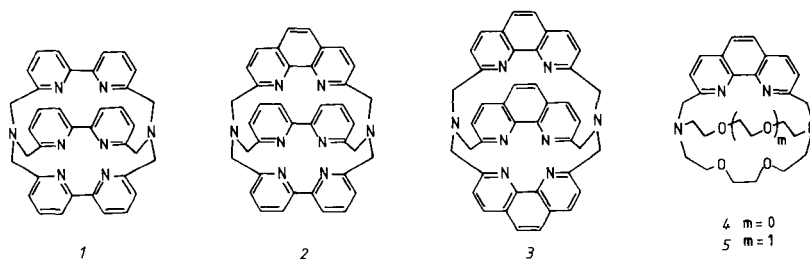


Figure 3.65 Cryptants contenant des groupes bipyridine ou phénanthroline (218).

Les cryptants symétriques 1 et 3 peuvent être obtenus en une seule étape à partir, respectivement, de 6 et 9 (Fig. 3.66).

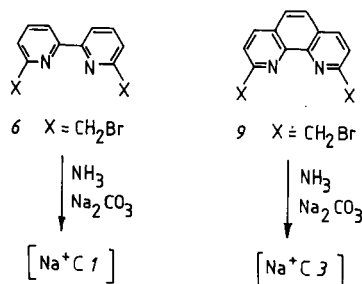


Figure 3.66 Synthèse sur support externe des cryptants symétriques 1 et 3 (218).

Ainsi le traitement de **6** (ou **9**) par NH_3 , en présence de Na_2CO_3 (support externe), conduit directement au macrobicyclic **1** (ou **3**) sous forme de son complexe avec le cation sodium (rendement : 25 - 30 %).

Les complexes obtenus sont très stables; la structure aux rayons X du complexe $[\text{Na}^+ \subset \mathbf{3}]$ montre que l'ion sodium est octacoordiné (219) (Fig. 3.67). La rigidité des unités phénanthroline peut expliquer les difficultés rencontrées pour libérer le ligand de son complexe.

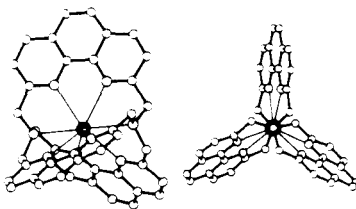
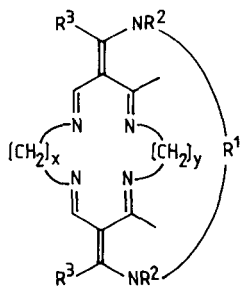


Figure 3.67 Structure du cryptate de sodium du ligand macrobicyclique tris-phénanthroline (composé **3** de la figure 3.65). [D'après C. Pascard et coll., *Helv. Chim. Acta*, **68**, 1577, 1985, (219)].

Les complexes de ces ligands formés avec Eu (III) et Tb (III) ont des propriétés photochimiques très intéressantes. Ils sont luminescents dans l'eau, alors que les ions libres ne le sont pas dans ce milieu, à cause de la désactivation par l'eau. Les durées de vie d'émission sont longues. Ces propriétés permettent d'envisager l'utilisation médicale de ces cryptants comme marqueurs luminescents (220).

c) Macrobicycles et macrotricycles comme modèles de la porphyrine

Une famille de ligands (Fig. 3.68) qui possèdent certaines des propriétés de la porphyrine, a été synthétisée (221a) (Fig. 3.69).



$R_1 = (\text{CH}_2)_n$, $n = 4-8$; *m*-, *p*-xylène, etc.

$R_2 = \text{H}$, CH_3 , alkyle, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

$R_3 = \text{H}$, CH_3 , alkyle, C_6H_5 , etc.

$x, y = 2$ ou 3

Figure 3.68 Ligands macrocycliques superstructurés (ou *cyclidènes*). [D'après D.H. Busch et coll. *Pure Appl. Chem.*, **52**, 2477, 1980; « Progress in Macrocyclic Chemistry », vol. 3, John Wiley and Sons, 1981 (221a)].

Rappelons (voir § I.3.3.4 d) que la présence d'une chaîne R_1 permet de former une cavité donnant à la superstructure ainsi obtenue diverses caractéristiques intéressantes. Ainsi le complexe du ligand **1** ($x = y = 3$; $R_1 = (CH_2)_6$; $R_2 = R_3 = CH_3$, Fig. 3.68) avec Co (II) (première partie, Fig. 3.59, 3.60) lie de façon très efficace O_2 (221b, c). La présence de la chaîne R_1 est très importante; son rôle essentiel est de protéger la molécule liée des interactions avec l'extérieur (autres centres métalliques, solvant). De plus, l'affinité pour O_2 peut être modulée en faisant varier la longueur de la chaîne R_1 (221c). Un complexe de Fe (II) avec un ligand analogue lie aussi l'oxygène (221d).

La formation des systèmes bicycliques **1** s'accompagne souvent d'une réaction de dimérisation conduisant à **2** (Fig. 3.69). Cette dimérisation devient importante quand : a) les chaînes R_1 sont courtes; b) R_1 contient un groupe rigide (aromatique).

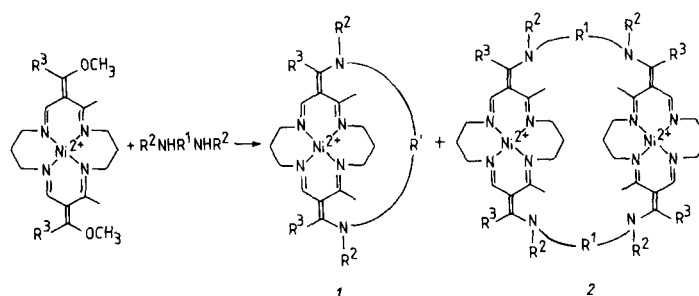


Figure 3.69 Synthèse du cyclidène **1** et de son dimère **2** (221a).

Ces dimères peuvent aussi être obtenus par une voie mieux contrôlée (Fig. 3.70).

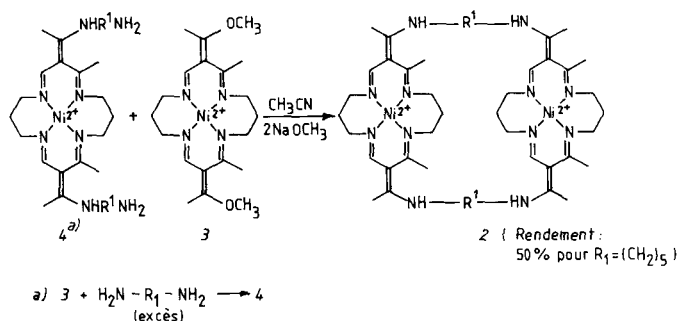


Figure 3.70 Synthèse spécifique du dimère **2** (221a).

Cette dimérisation conduit à des ligands renfermant deux ions métalliques identiques séparés par un vide intramoléculaire (221a, e, f). Dans le cas où $R_1 = -CH_2 - C_6H_5 - CH_2-$ (méta-xylyle) la distance $Ni \cdots Ni$ est de 13,6 Å (déter-

minée à partir de la structure aux rayons X). Les études électrochimiques sur ce composé rendent compte de cette distance : les deux cations métalliques sont indépendants (une seule vague diélectronique est observée à + 0,9 V).

La tautomérisation intramoléculaire de certains ligands donne des structures de type clathro-chélates (*1*) dans lesquelles l'ion est totalement « encapsulé » par le ligand (221a) (Fig. 3.71).

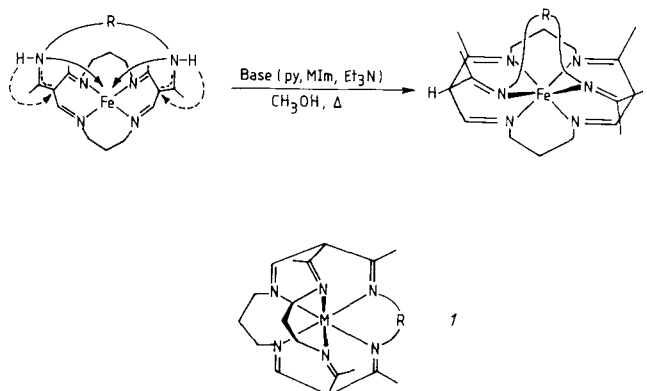


Figure 3.71 Transformation, par tautomérisation, d'un cyclidène en clathro-chélate (*1* par exemple) (221a).

Des systèmes macrotricycliques ont été synthétisés plus récemment (Fig. 3.72).

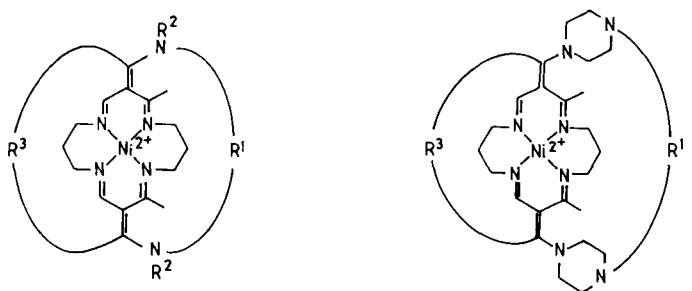


Figure 3.72 Complexes de cyclidènes doublement pontés (222).

Selon Busch, une des chaînes devrait déterminer l'affinité pour O₂, et l'autre chaîne augmenter la lipophilie de la cavité afin de permettre la fixation de petites molécules susceptibles de réagir avec l'oxygène fixé. Ces complexes ternaires seraient des modèles d'oxygénases et pourraient constituer une nouvelle classe de catalyseurs (222).

3.2.6 Divers

a) Porphyrine-quinone

La condensation d'un dialdéhyde avec une diamine a été très largement utilisée pour former des di- et tétra-imines macrocycliques (cf. première partie) (Fig. 3.73).

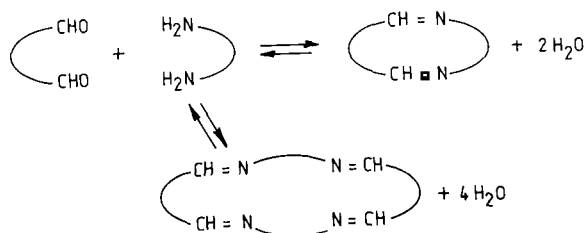


Figure 3.73 Synthèse de di- et tétra-imines macrocycliques.

Un des intérêts de cette réaction est sa réversibilité, d'où la possibilité de laisser le mélange atteindre l'équilibre thermodynamique. On obtiendra donc le produit le plus stable dans les conditions utilisées et la dilution devrait favoriser la formation du polycondensat le moins condensé. Selon ces principes, la synthèse d'une molécule contenant une porphyrine et une quinone, maintenues à 10 Å l'une de l'autre dans des plans parallèles, a été réalisée (223a).

La tétrakis [(formyl-4 phénoxy)-2 éthoxy] 2,3,5,6 benzoquinone, **2**, et l' α , α , α -atropisomère de la méso-tétrakis (*o*-aminophényl) porphyrine, **3**, ont été condensés (Fig. 3.74). Après 20 h d'équilibration, la réduction conduit à la porphyrine-quinone **4** avec un rendement de 80 à 95 %, ce qui est remarquable pour un couplage tétrapode-tétrapode.

Le transfert d'électrons entre porphyrine et quinone est un processus important dans les systèmes photosynthétiques. Des composés modèles tels que **4** permettent une étude plus précise du mécanisme, et plus particulièrement de l'influence des facteurs structuraux. Des études photochimiques sur le complexe de **4** avec Zn (II) ont montré que le transfert d'électron à 10 Å est effectif (223b). D'autres composés associant porphyrine et quinone ont été décrits; leurs approches synthétiques sont différentes et plus longues (224a). Le domaine des superstructures basées sur la porphyrine est extrêmement vaste et riche en perspectives (224b).

b) Peptide bicyclique

Divers peptides bicycliques naturels sont connus (amanitine, phalloïdine...).

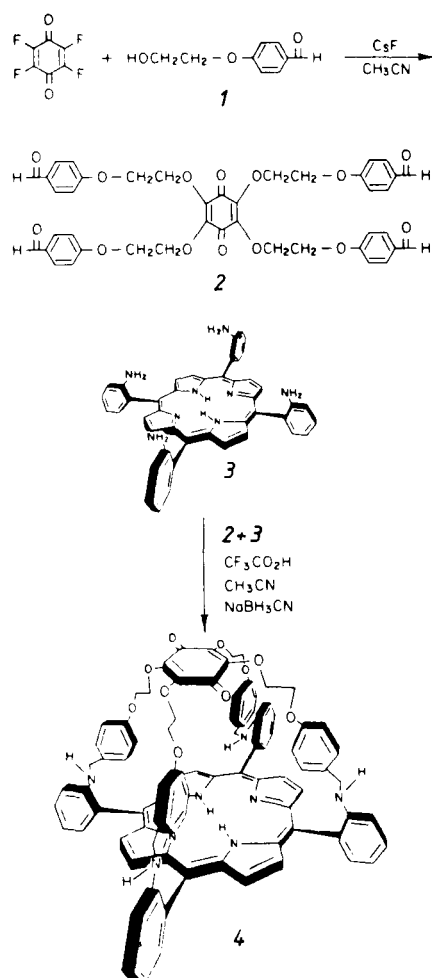


Figure 3.74 Synthèse d'une porphyrine-quinone macropolycyclique par couplage tétrapode-tétrapode (223a).

Un premier peptide bicyclique synthétique a été obtenu à partir du nonapeptide *1* dont nous ne détaillons pas la synthèse. La première cyclisation (Fig. 3.75) se fait à l'aide de l'ester activé *1* : déprotection de l'amine α de la lysine par l'acide trifluoroacétique (TFA) puis cyclisation en milieu basique pour donner le monocycle *2*.

La deuxième cyclisation utilise la méthode à l'azide : déprotection de l'amine ε de la lysine, transformation de la protection hydrazide en azide, puis cyclisation en milieu basique conduisant à 3 dont la formule développée est donnée dans la figure 3.75. Ce peptide bicyclique complexe différents cations dont Zn^{++} (225).

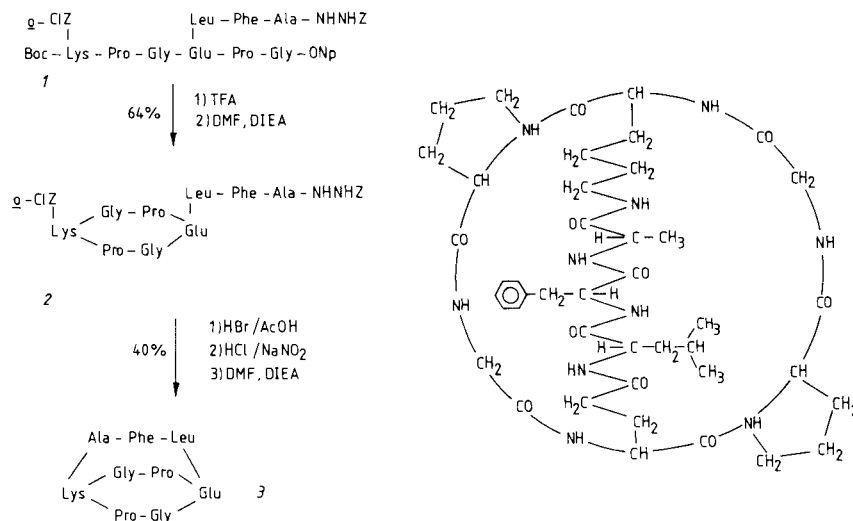


Figure 3.75 Synthèse d'un nonapeptide bicyclique. (Z : benzyloxycarbonyle; DIEA : diisopropyléthylamine) (225).

3.3 COMPLEXES MACROCYCLIQUES ET MACROBICYCLIQUES. CRYPTATES

Dans cette dernière partie, nous abordons les propriétés complexantes des systèmes macrocycliques et macrobicycliques. La synthèse de ces composés étant faite « sur mesure » en vue d'objectifs spécifiques, les propriétés escomptées sont en général obtenues, à des degrés cependant plus ou moins marqués. Des échecs sont évidemment observés; ils révèlent les imperfections du « design », le manque de compréhension de certaines interactions, l'absence de prise en considération de certains effets particuliers. Il est clair que la synthèse de composés homologues, à partir d'un bon complexant, est peu risquée; elle permet cependant d'affiner certaines propriétés du ligand. L'élaboration d'une nouvelle famille est évidemment plus hasardeuse. La nature des sites d'interaction, leur disposition relative dans l'édifice moléculaire, sont des choix qui se font en général à partir de modèles très simples pour lesquels les propriétés élémentaires (moment dipolaire, polarisabilité, affinité pour un substrat donné, directionnabilité de l'interaction, taille, etc.) sont relativement bien connues (par des méthodes expérimentales) et comprises (à l'aide de considérations théoriques). L'incorporation de ces sites d'interaction dans le système moléculaire module leur comportement; des effets non prévus peuvent se manifester (liaison hydrogène par exemple) et compromettre les propriétés espérées du ligand.

3.3.1 Transfert de proton

La protonation interne d'un système bicyclique de petite taille est un phénomène très particulier, car elle entraîne la formation d'une liaison hydrogène isolée à l'intérieur de la cavité (Fig. 3-76). Un tel système est le siège de processus de transfert de proton se réalisant dans des conditions de protection et d'isolement vis-à-vis du milieu extérieur. Il est intéressant d'étudier les caractéristiques générales du transfert de proton et de l'illustrer par quelques cas particuliers.

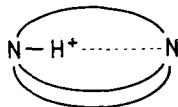
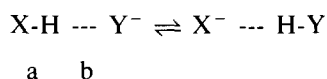


Figure 3.76 Protonation interne d'un système diaza-bicyclique.

a) Généralités

Le transfert de proton est une réaction à courte distance, très importante en chimie, biologie et physique. Elle est à la base de tous les équilibres acide - base (226). Elle intervient dans les phénomènes de transport, la photosynthèse, les réactions enzymatiques, la vision, etc. Le transfert se produit par l'intermédiaire de la liaison hydrogène, avec un anion Y^- par exemple

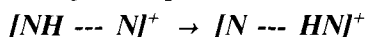


(a et b sont respectivement les distances H-X et H---Y⁻).

Si X = Y, le processus est symétrique, mais il est généralement dissymétrique. La longueur de la liaison a est inférieure à b, sauf dans le cas où la liaison hydrogène est très forte.

La vitesse de transfert dépend de facteurs thermodynamiques et stériques, et de l'existence ou non de l'effet tunnel.

b) Transfert de proton entre sites azotés :

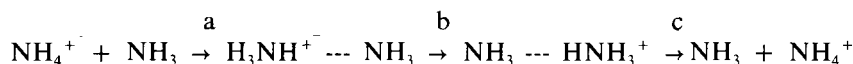


En général les liaisons ne sont pas symétriques, elles sont linéaires, et le transfert de proton est réversible.

La courbe de potentiel décrivant le processus de transfert dépend de la distance N --- N. La barrière de transfert diminue avec la distance entre les deux atomes d'azote. La vitesse de transfert est donc plus grande pour des liaisons courtes (226b). Pour des distances N --- N suffisamment courtes, le système peut devenir symétrique.

c) Mécanisme du transfert $[H_3NH^+ \cdots NH_3] \rightarrow [H_3N \cdots HNH_3^+]$

Le transfert de proton se fait selon la séquence :



Dans ce mécanisme a et c sont respectivement les étapes d'association et de dissociation, le transfert du proton se faisant dans l'étape b. Sa cinétique est extrêmement rapide ($k_2 \sim 1,2 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ à 25°C).

Une étude *ab initio* SCF - LCAO - MO du chemin réactionnel de cette séquence (227a) a permis d'établir les courbes d'énergie potentielle pour le système $[NH_3 \cdots H \cdots NH_3]^+$ en fonction de la position z du proton qui s'échange, pour diverses distances N-N (d) (Fig. 3.77 et 3.78). La distance N-N a été optimisée à $d_m = 2,587 \text{ \AA}$, avec le proton équidistant des 2 atomes d'azote ($z=0$). A cette distance N-N le minimum d'énergie est obtenu quand le proton est situé à $z=0,1835 \text{ \AA}$ (point P_0 de la courbe 2); la barrière de transfert est très faible en ce point, $1,13 \text{ kcal. mol}^{-1}$. Les courbes (1-7) représentent l'énergie du système en fonction de la distance N-N et de la position du proton; le minimum d'énergie du système est atteint pour $d_e = 2,778 \text{ \AA}$ et $z = 0,316 \text{ \AA}$. (points Q_0 et Q_1 de la figure 3.78).

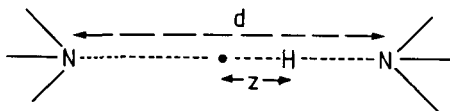


Figure 3.77 Distances dans le système $(H_3N \cdots H \cdots NH_3)^+$ (227).

Le chemin réactionnel peut être visualisé par les courbes C_0 et C_1 qui joignent les minima successifs. Il procède en 3 étapes, association, transfert et dissociation. A partir de la droite de la figure 3.78, le processus global peut être décrit par : a) rapprochement des deux entités jusqu'au point Q_0 , minimum d'énergie de l'espèce associée; b) diminution de la distance N-N jusqu'en P_0 ; c) transfert de proton en P_1 ; d) augmentation de la distance N-N jusqu'en Q_1 , puis dissociation. Il est à noter que le passage de Q_0 à P_0 est favorable énergétiquement car la barrière pour le passage direct de Q_0 à Q_1 est de $6,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (courbe 6) alors qu'en passant par P_0 elle n'est que de $2,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (différence des énergies potentielles de Q_0 et de S). Cette faible barrière explique la facilité de la réaction de transfert de proton dans ce système.

Des calculs plus récents (227b) conduisent à des résultats très comparables : minimum d'énergie du système pour $d_e = 2,731 \text{ \AA}$ et $z = 0,279 \text{ \AA}$, ce qui correspond à des liaisons N-H = $1,087 \text{ \AA}$ et N-H = $1,644 \text{ \AA}$. Ces calculs

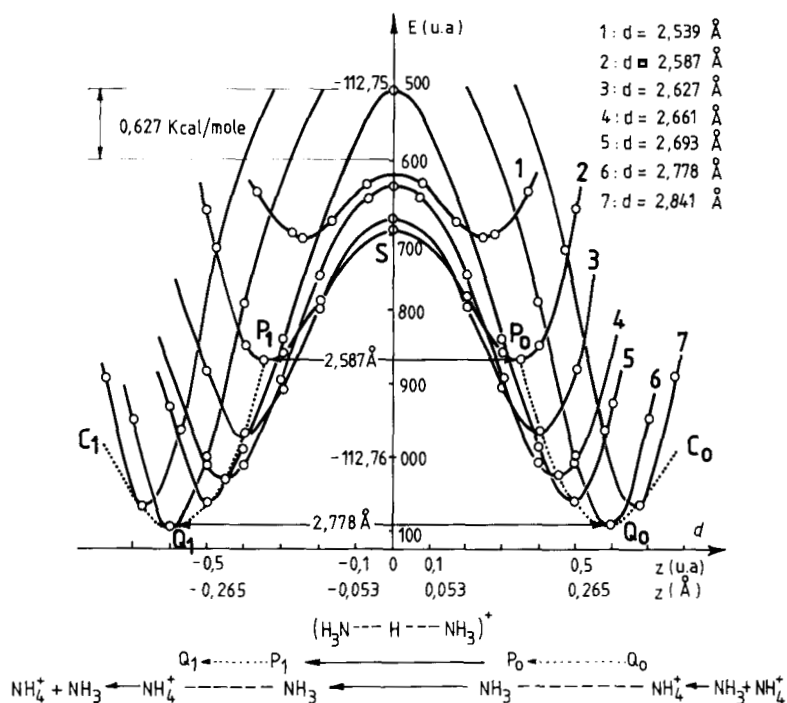


Figure 3.78 Courbes d'énergie potentielle pour le système $(\text{H}_3\text{N}\cdots\text{H}\cdots\text{NH}_3)^+$, en fonction de la position z du proton qui s'échange, pour diverses distances de N-N, d . [D'après A. Veillard et coll., *Molecular Physics*, **29**, 849, 1975 (227)].

montrent aussi que pour une distance N-N très courte (2,45 Å) le proton est équidistant des deux atomes d'azote ($z=0$); la liaison N-H est donc très allongée (1,23 Å). Dans cette situation, la courbe d'énergie potentielle ne présente plus deux minima, mais tend vers une courbe symétrique à un minimum (226, 227b). Des exemples pratiques illustrent ces calculs théoriques.

d) Liaison hydrogène symétrique et linéaire du type $[\text{N}\cdots\text{H}\cdots\text{N}]^+$

La spectroscopie infrarouge à basse température (90°K) a montré que dans l'hémiperchlorate de quinuclidinone -3 (Fig. 3.79a) la liaison hydrogène, $[\text{N}\cdots\text{H}\cdots\text{N}]^+$ est très forte.

Une étude de diffraction des neutrons, effectuée à 120°K, a permis de localiser le proton (228a).

La structure cristalline indique des distances N-N et N-H, respectivement de 2,635 et 1,317 Å, avec l'atome d'hydrogène situé au centre de symétrie cristallographique (Fig. 3.79b). Ce système présente donc les caractéristiques

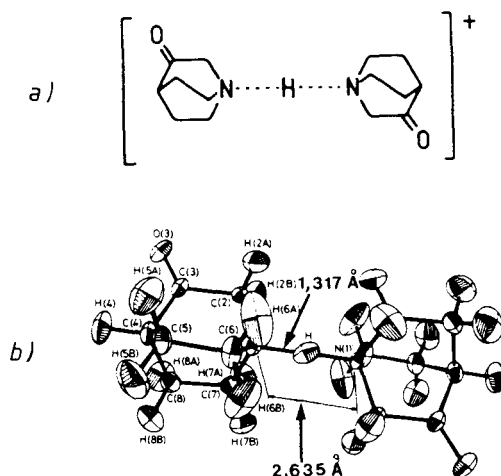


Figure 3.79 Structure du cation diquinuclidinone- H^+ . [D'après J. Rozière et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 388, 1982, (228a)].

décrites plus haut : liaison N-N courte et liaisons N-H longues. Il est donc légitime d'utiliser une représentation symétrique $[\text{N} \cdots \text{H} \cdots \text{N}]^+$ pour ce système. Dans ce cas, la notion de transfert de proton perd un peu de son sens, le mécanisme se réduisant pratiquement aux deux étapes d'association et de dissociation. A température ordinaire (298°K) la localisation de H n'est cependant plus symétrique (228b).

e) Vitesse de transfert de proton

Cette vitesse dépend de nombreux facteurs : longueur et géométrie de la liaison H, symétrie de la courbe de potentiel et effet tunnel, facteurs thermodynamiques (stabilité, force de la liaison), facteurs stériques (empêchement à l'approche du réactif comme dans le cas du cryptate de proton) (229).

L'effet tunnel augmente très fortement la vitesse de transfert, mais il ne peut contribuer de façon appréciable à la vitesse que dans le cas d'une barrière d'énergie symétrique à double minimum.

f) Rôle de la symétrie sur l'effet tunnel dans le transfert de proton (230).

Courbe d'énergie potentielle symétrique. L'inversion de l'ammoniac a été le premier système pour lequel l'effet tunnel a été invoqué afin d'expliquer le dédoublement des raies de son spectre de vibration (231). La courbe d'énergie potentielle pour cette inversion est symétrique, avec un double minimum et une barrière d'énergie V_0 (Fig. 3.80).

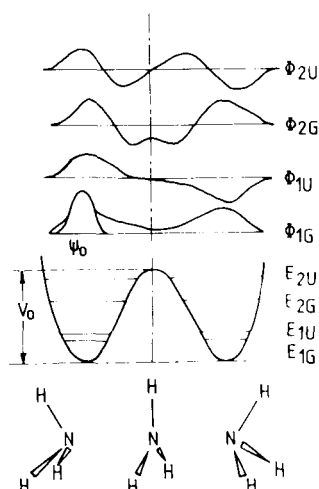


Figure 3.80 Courbe d'énergie potentielle pour l'inversion de l'ammoniac (V_0 : barrière d'inversion). Combinaisons linéaires symétriques (Φ_{1G} , Φ_{2G}) et antisymétrique (Φ_{1U} , Φ_{2U}) des fonctions d'onde vibrationnelles de départ ψ_0 , qui sont identiques des deux côtés de la barrière (ψ_0 n'est pas représentée à droite); à ces combinaisons correspondent les niveaux d'énergie de vibration E_{1G} à E_{2U} . [D'après J.R. de la Vega, *Acc. Chem. Res.* **15**, 185, 1982, (230)].

Le dédoublement des niveaux vibrationnels est dû au recouvrement des fonctions d'onde vibrationnelles, de part et d'autre de la barrière d'énergie; il sera d'autant plus marqué que l'interaction sera plus forte, c'est-à-dire que la hauteur et la largeur de la barrière seront plus faibles.

La fréquence de l'effet tunnel, ν_t , est reliée au recouvrement des fonctions d'onde et elle est proportionnelle à la différence d'énergie ΔE entre les niveaux symétrique et anti-symétrique d'un état vibrationnel donné

$$\nu_t = 2 \Delta E / h$$

Elle diminue exponentiellement avec la masse réduite du système μ , la largeur s et la hauteur V_0 de la barrière.

Courbe d'énergie potentielle non symétrique. Dans ce cas les niveaux vibrationnels sont d'énergie différente, de part et d'autre de la barrière; il y a donc un faible recouvrement, et un effet tunnel amoindri. Le transfert de proton intramoléculaire représenté dans la figure 3.81, illustre ce type de réaction.

Dans le cas du transfert de proton méthanol-méthylate, $[\text{CH}_3\text{OH} \cdots \text{OCH}_3]$ et pour l'orientation relative des groupes méthyle de la figure 3.82A,

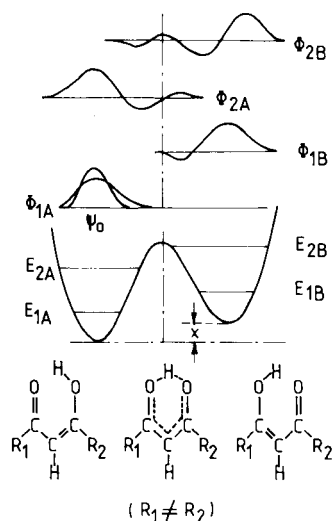


Figure 3.81 Courbe d'énergie potentielle asymétrique, combinaisons des fonctions d'onde vibrationnelles et niveaux d'énergie de vibration (230).

le profil pour l'échange de proton est symétrique; mais la rotation d'un groupe méthyle détruit cette symétrie et inhibe l'effet tunnel (Fig. 3.82B). De ces résultats on peut déduire que la vitesse d'échange du proton dans ce système est déterminée par la vitesse de rotation du groupe méthyle. Celle-ci a une fréquence d'environ 10^{10} sec^{-1} , ce qui veut dire que le profil symétrique de la figure 3.82A se produit 10^{10} fois par seconde; à chaque fois que ce profil est atteint, un proton traverse la barrière à une vitesse de 10^{12} - 10^{13} sec^{-1} (230).

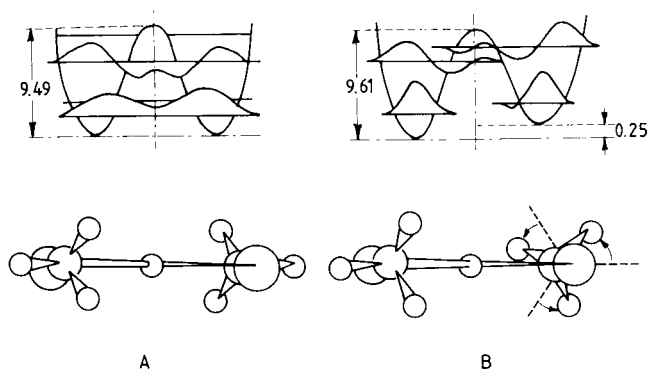


Figure 3.82 Transfert de proton méthanol-méthylate. Selon l'orientation relative des groupes méthyle, le profil de la courbe d'énergie potentielle et celui des fonctions d'onde sont symétriques (A) ou asymétriques (B). Le transfert de proton par effet tunnel n'a lieu que dans le cas du profil (A). [D'après J.R. de la Vega, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 185, 1982, (230)].

g) Mécanisme de transfert intramoléculaire de deux protons

La naphazarine et ses dérivés mono- et di-méthylés fournissent d'excellents modèles pour l'étude du rôle de la symétrie du profil de la courbe d'énergie potentielle (230). Ces systèmes comportent deux protons liés par liaison H intramoléculaire dont le transfert peut être concerté (séquence $A \rightarrow C \rightarrow B$) ou se faire par étapes (séquences $A \rightarrow D \rightarrow B$ ou $A \rightarrow G \rightarrow B$) (Fig. 3.83a). De ce fait, l'interconversion des tautomères A et B ne se représente plus par une courbe mais par une surface de potentiel (Fig. 3.83b) qui a été étudiée par des calculs *ab initio* SCF-MO pour la naphazarine, la

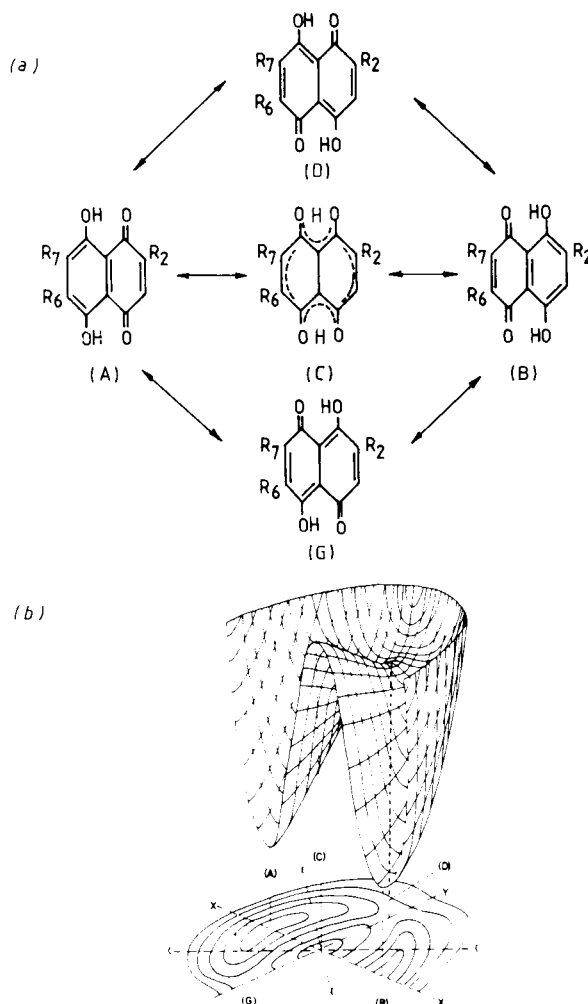


Figure 3.83 Représentation schématique des diverses étapes du transfert de protons dans la naphazarine et ses dérivés méthylés (a); surface de potentiel de l'interconversion des tautomères (A) et (B) (b) (230).

monométhyl-naphtazarine, et les deux diméthyl-2,7 et 2,6 naphtazarines. La surface de potentiel de la figure 3.83b est représentative des quatre composés étudiés (seules quelques légères modifications, portant sur les énergies potentielles des points A, B, C, D, G, différencient les quatre surfaces). La surface présente deux minima A et B qui correspondent aux deux formes ayant les groupes hydroxyle sur le même cycle (voir Fig. 3.83a). Le point C correspond à l'intermédiaire dans lequel chacun des deux atomes d'hydrogène est équidistant des deux atomes d'oxygène; ce point donne donc la hauteur de la barrière de transfert (28 kcal.mol.⁻¹ pour la naphtazarine, Fig. 3.84a). Les points D et G sont les intermédiaires pour le processus conduisant par étapes de A vers B; ces deux points donnent la barrière de transfert pour le processus par étapes (25 kcal.mol.⁻¹ pour la naphtazarine). La surface de potentiel donne les variations d'énergie du système quand on passe de A vers B.

Pour la naphtazarine et ses deux dérivés diméthylés, A et B ont la même énergie (Fig. 3.84a), tandis que la méthyl-2 naphtazarine est plus stable que la méthyl-7 naphtazarine de 0,9 kcal., ce qui entraîne une dissymétrie de la courbe de potentiel (Fig. 3.84b). L'échange de proton a lieu avec une fréquence de 20 à 40 MHz dans les cas où la courbe de potentiel est symétrique; cependant, aucun échange n'est observé dans le cas de la courbe dissymétrique. L'absence d'échange de proton pour la monométhylnaphtazarine est due à la fois à l'asymétrie du potentiel, qui supprime l'effet tunnel, et à la barrière d'énergie élevée qui empêche le transfert par le processus classique.

En conclusion, on peut retenir que l'influence de la symétrie du profil sur la contribution de l'effet tunnel est particulièrement marquée lorsque les

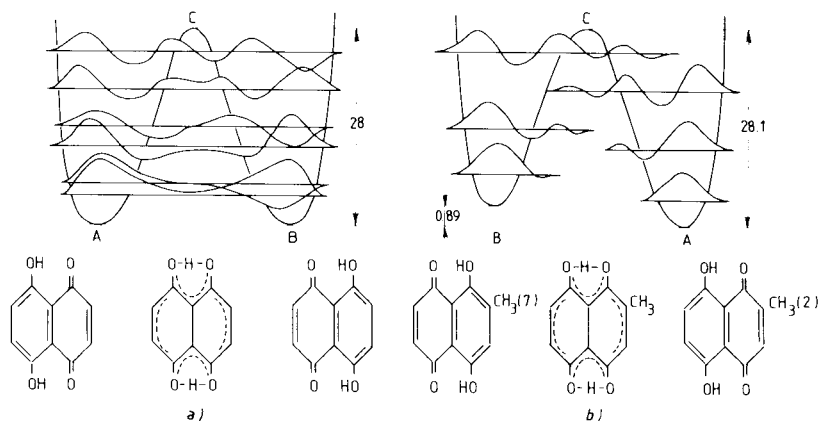
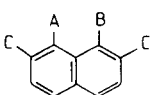


Figure 3.84 Profil d'énergie potentielle pour les échanges de protons concertés de la naphtazarine (a) et de la monométhylnaphtazarine (b); combinaisons linéaires symétriques et antisymétriques des fonctions d'onde vibrationnelles (230).

barrières dépassent 10 kcal./mol. et que la symétrie peut être supprimée par une très faible perturbation, comme celle provoquée par la rotation d'un groupe méthyle dans le système $[\text{CH}_3\text{OH} \cdots ^-\text{OCH}_3]$.

h) Transfert de proton très lent

Les composés bis-dialkylamino-1,8 naphthalène (produits 4 - 7 de la figure 3.85) présentent des propriétés basiques et des cinétiques de transfert de proton particulièrement remarquables (232) qui leur ont valu la dénomination d'« éponge à proton ».



	A	B	C
1	NH ₂	NH ₂	H
2	NH Me	NH Me	H
3	N Me ₂	NH Me	H
4	N Me ₂	N Me ₂	H
5	NEt ₂	NEt ₂	H
6	N Me ₂	N Me ₂	OMe
7	NEt ₂	NEt ₂	OMe

Figure 3.85 Diamino-1,8 naphthalènes diversement substitués (232).

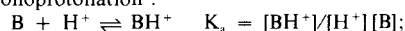
La basicité de ces composés est très forte, leur pK_a étant compris entre 12 et 16, alors que le composé *1* (diamino-1,8 naphthalène) a un pK_a de première protonation « normal », d'environ 5. L'évolution du pK_a en fonction du degré de N-méthylation est instructive (Tableau 3.4) : la diméthylation et la triméthylation n'entraînent que des augmentations légères de la basicité; au contraire, la tétraméthylation s'accompagne d'un saut brutal, proche de six unités, dans l'échelle des pK_a . Ce résultat suggère que les facteurs stériques jouent un rôle important; cet aspect est conforté par l'augmentation de pK_a constatée quand les groupes méthyle sont remplacés par des substituants éthyle. Le deuxième facteur important est la très forte liaison hydrogène intramoléculaire formée lors de la monoprotonation.

Les études cristallographiques aux rayons X de la diamine *4* et de son dérivé monoprotoné corroborent ces interprétations. La structure de la diamine libre (232b) montre que, du fait des répulsions 1,8 très fortes (méthyle-méthyle, doublet libre-doublet libre) les deux groupes diméthylamino sont repoussés largement hors du plan moyen du squelette naphtalé-

Tableau 3.4 Constantes de protonation et constantes de vitesse de déprotonation

Composés	Solvant V/V	pK _a ^{a)}	k _{OH⁻} ^{b)} dm ³ mol ⁻¹ s ⁻¹
CH ₃ NH ₂	H ₂ O	10,6	3,7 × 10 ¹⁰
1	H ₂ O	4,6	—
2	H ₂ O	5,6	—
3	H ₂ O	6,4	—
4	H ₂ O	12,1	1,9 × 10 ⁵
4	30 % Me ₂ SO – H ₂ O	12,1	6,1 × 10 ⁵
5	30 % Me ₂ SO – H ₂ O	12,7	1,6 × 10 ⁴
6	60 % Me ₂ SO – H ₂ O	16,1	4,4 × 10 ²
7	60 % Me ₂ SO – H ₂ O	16,3	3,3

a) pK_a (= log K_a) de la monoprotonation :



pour les composés 4 – 7 la diprotonation ne se produit pas, même en présence d'un large excès d'acide fort.

b) Constantes de vitesse de déprotonation des formes monoprotonées des différents composés (voir Figure 3.87).

(D'après F. Hibbert, *Acc. Chem. Res.* **17**, 115, 1984.)

nique qui est lui-même déformé (Fig. 3.86a). Il s'ensuit une inhibition stérique de résonance, qui se traduit pas une perte du caractère aromatique des fonctions amine et une augmentation substantielle de leur basicité.

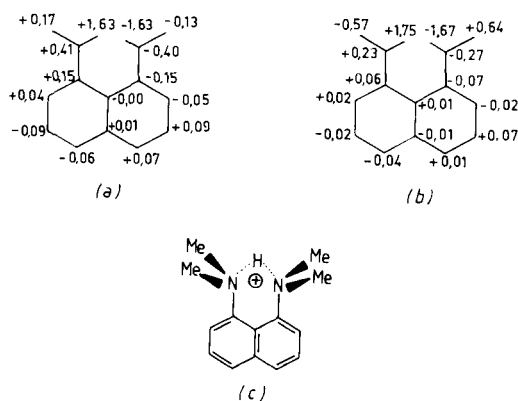


Figure 3.86 Structures du bis-diméthylamino-1,8 naphthalène (a) et de son dérivé monoprotoné (b et c). Les chiffres des figures (a) et (b) représentent l'écart (en Å) par rapport au plan moyen passant par les atomes de carbone du système naphthalénique. Dans le composé protoné (b), le proton se situe légèrement hors du plan (-0,28 Å). [D'après J.D. Roberts et coll., *Acta Cryst.*, **B29**, 1611, 1973, (232b) et M.R. Truter et coll., *J. Chem. Soc., Dalton*, 395, 1972, (232c)].

A cela se rajoutent d'autres facteurs liés à la protonation. Celle-ci entraîne d'abord une importante décompression stérique : l'écart à la planéité du noyau naphthalénique et l'écartement des groupes diméthylamino sont nettement moins importants que dans le cas de la diamine libre (figure 3.86b) (232c). La structure de ce composé monoprotoné révèle aussi que la distance N-N est plus courte (2,60 Å) que dans la diamine libre (2,79 Å). Ce raccourcissement s'explique par la suppression de la répulsion des doublets et la formation de la liaison hydrogène intramoléculaire. Celle-ci n'est cependant pas linéaire; dans la structure décrite, l'angle N---H---N est de 134° (Fig. 3.86c). D'autres systèmes, conçus plus récemment, assurent une bien meilleure linéarité N---H---N (233).

Les transferts du proton des « éponges à proton » vers l'ion hydroxyde sont particulièrement lents (Fig. 3.87 et Tableau 3.4).

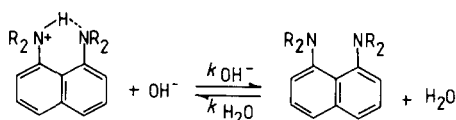


Figure 3.87 Réaction de transfert du proton sur l'ion hydroxyde (234).

Ces résultats sont d'autant plus frappants que ce type de réaction est généralement contrôlé par la diffusion (voir dans le tableau 3.4 l'exemple du méthylammonium). L'origine de ces cinétiques réside dans la stabilité de la liaison N---H---N intramoléculaire et dans la diminution de l'accessibilité du proton par suite de la présence des groupes méthyle ou éthyle (234).

Les études mécanistiques (235) ont montré que le transfert du proton sur l'ion hydroxyde se fait en deux étapes : a) rupture de la liaison hydrogène $N---H^+---N \rightarrow N-H^+ N$; b) abstraction du proton. Les cinétiques sont lentes pour deux raisons : du fait de la stabilité de la liaison hydrogène la forme non liée (a) n'existe qu'en très faible concentration; à cause de facteurs stériques, la deuxième étape est environ 10^3 fois plus lente que dans le cas d'une liaison $N-H^+$ normale. La conjugaison de ces deux facteurs explique les constantes de vitesse observées qui sont de 10^5 à 10^{10} fois plus petites que pour une amine normale.

Les études cristallographiques citées plus haut ne permettent pas de déduire si la liaison $[N-H^+---N]$ est symétrique ou non; des investigations plus poussées ont permis d'obtenir des informations plus précises sur ce point important. Le spectre ESCA de la diamine monoprotonnée (Fig. 3.88) présente deux maxima qui indiquent une non équivalence des 2 atomes d'azote (236) qui est en accord avec une liaison hydrogène non symétrique. Cependant, la différence d'énergie entre les 2 pics est seulement de 1,4 eV alors que celle observée entre la pipéridine et son chlorhydrate est de 2,6 eV, ce qui pourrait indiquer que la liaison n'est pas loin de la symétrie.

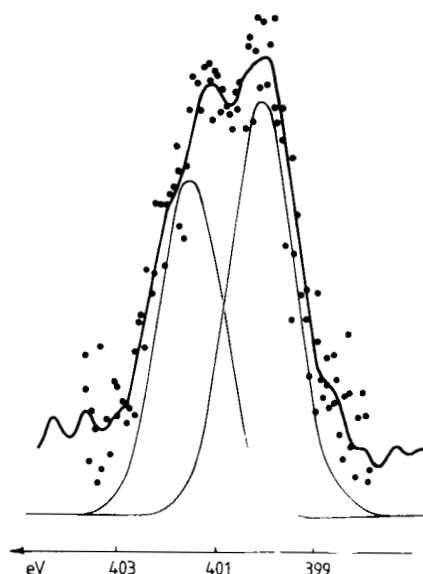


Figure 3.88 Spectre ESCA du bis-diméthylamino-naphtalène monoprotoné, dans la région des énergies de liaison N_{1s} . [D'après E. Haselbach et coll., *Helv. Chim. Acta*, **55**, 1757, 1972, (236)].

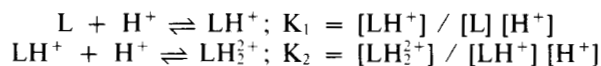
3.3.2 Transfert de proton dans les cryptates de proton

Les échanges de proton externes ou internes ont été tout d'abord étudiés par Park et Simmons (169) sur les sels d'ammonium de diazabicycloalcanes. De nombreuses études sur divers cryptants ont suivi. Il s'avèrait intéressant de pouvoir déterminer les propriétés acido-basiques de ces diverses espèces et d'étudier le transfert au-dedans et au-dehors de la cavité, en identifiant les formes, en mesurant les équilibres et en étudiant les mécanismes.

a) Propriétés acido-basiques des cryptants

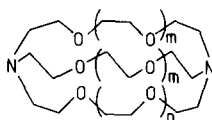
Avant d'aborder le transfert du proton des formes protonées des cryptants, il est utile de donner les propriétés acido-basiques de ces composés.

Les cryptants (Fig. 3.89) portent deux sites susceptibles d'être protonés :



Les constantes d'équilibre ($\log K_n = pK_n$) sont regroupées dans le tableau 3.5.

Ces valeurs méritent d'être discutées car, si l'accent est généralement mis sur les remarquables propriétés complexantes des cryptants, la protonation de ces composés révèle déjà des propriétés très particulières liées à leurs



$m = n = 0$ [1.1.1]
 $m = 0, n = 1$ [2.1.1]
 $m = 1, n = 0$ [2.2.1]
 $m = n = 1$ [2.2.2]
 $m = 1, n = 2$ [3.2.2]
 $m = 2, n = 1$ [3.3.2]
 $m = n = 2$ [3.3.3]

Figure 3.89 Structures de diaza-polyoxa-macrobicycles et nomenclature abrégée.

Tableau 3.5 Constantes de protonation^{a)} des cryptants. Solvant H₂O - Température 25°C

Ligand	pK ₁	pK ₂	pK ₁ + pK ₂	pK ₁ - pK ₂	I
[2.1.1.]	10,64	7,85	18,49	2,79	0,05 NMe ₄ Br
[2.2.1.]	10,54	7,50	18,04	3,04	«
[2.2.2.]	9,60	7,28	16,88	2,32	«
[3.2.2.]	8,50	7,33	15,83	1,17	0,05 LiCl
[3.3.2.]	8,16	7,31	15,47	0,85	«
[3.3.3.]	7,70	6,96	14,66	0,74	«

a) Valeurs publiées par J.M. Lehn et J.P. Sauvage (265); certaines de ces constantes ont aussi été mesurées par d'autres groupes (237 h, 284, 285.)

structures (le cryptant [1.1.1], par la singularité de son comportement vis-à-vis du proton, sera traité plus loin).

Au préalable, il est opportun de rappeler quelques données sur l'évolution des *constantes de protonation dans les diamines*, en fonction du nombre n d'atomes de carbone séparant les deux fonctions amine (Tableau 3.6).

Tableau 3.6 Constantes de protonation de quelques α, ω, - diamines - Solvant H₂O - Température 25°C - I = 0,1 M (NaCl)

H ₂ N-(CH ₂) _n -NH ₂	pK ₁	pK ₂	pK ₁ + pK ₂	pK ₁ - pK ₂ = ΔpK
n = 2	9,87	7,15	17,02	2,72
3	10,31	8,71	19,02	1,60
4	10,67	9,49	20,16	1,18
5	10,77	9,92	20,69	0,85
6	10,80	10,12	20,92	0,68
7	10,88	10,16	21,04	0,72
8	10,85	10,27	21,12	0,58
10	10,94	10,35	21,29	0,59

Valeurs publiées par H. Ogino, *Inorg. Chem.*, **19**, 1619, 1980 (237e.)

Quand n croît on constate une augmentation progressive de la constante de première protonation. La faible valeur du pK_1 pour l'éthylènediamine s'explique par l'effet inductif de la deuxième fonction amine séparée seulement par deux atomes de carbone. Cet effet diminue très rapidement; quand n est très grand, le pK_1 devient même, pour des raisons statistiques, supérieur à la valeur typique d'une amine primaire, 10,77 (237a). Pour pK_2 , une évolution identique est observée; cependant, même quand les deux fonctions sont largement séparées (donc « s'ignorent ») la valeur de pK_2 est inférieure à pK_1 (pour des raisons statistiques⁽³⁾) d'environ 0,6 unité pK .

On relève dans le tableau 3.6 que la différence $\Delta pK = pK_1 - pK_2$ est très grande quand les deux atomes d'azote sont proches ($n = 2$ et 3), ceci pour des raisons électrostatiques car l'approche de $-NH_2$ par H_3O^+ est rendue difficile par la proximité de $-NH_3^+$. Cette répulsion s'estompe rapidement quand n augmente; elle est pratiquement imperceptible à partir de $n = 6$ (ΔpK se rapproche de 0,6).

Dans les *cryptants*, si l'on considère tout d'abord les valeurs de ΔpK (Tableau 3.5), on peut constater que ΔpK ne s'approche de la valeur 0,6 que dans le système [3.3.3] dans lequel la séparation entre les deux atomes d'azote est de 11 atomes (et non plus de 6 comme nous venons de le voir). En passant au [2.2.2] (séparation de 8 atomes) la valeur de ΔpK devient très forte, ce qui traduit une notable proximité des deux sites protonables : la structure bicyclique impose cette proximité. Pour les cryptants plus petits, les valeurs de ΔpK augmentent encore.

Les effets de proximité permettent d'expliquer la valeur et l'évolution des constantes de protonation pK_1 et pK_2 . Une méthode de calcul relativement simple et efficace permet d'estimer la basicité d'une amine (237a). La constante de protonation du composé TDA1 (Fig. 3.90) peut être estimée, par cette méthode, à $pK \sim 7$ dans l'eau (voir note dans la figure 3.90).

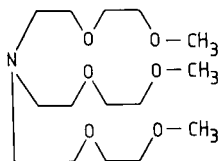


Figure 3.90 Tris (dioxa-3,6 heptyl)amine (TDA1). Dans le mélange méthanol : eau 45 : 6, le pK est de 7,8. [D'après F. Vögtle et coll. *Chem. Ber.* **112**, 1392, 1979, (237a)].

Cette amine est un bon modèle pour tous les cryptants, car les effets inductifs importants sont ceux des trois atomes d'oxygène situés en 4 par rapport à l'atome d'azote (la contribution des atomes d'oxygène en 7 est très

⁽³⁾ Les considérations statistiques pour expliquer les constantes de protonation des systèmes polybasiques (ou polyacides) ont été développées depuis très longtemps (237b-d). Dans les systèmes dibasiques il a été démontré que, dans le cas où les deux sites sont très éloignés l'un de l'autre, le rapport K_1/K_2 tend vers 4 d'où $\log K_1/\log K_2 = \log 4 = 0,6$.

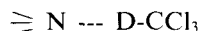
faible). En se basant sur le TDA1, le pK de première protonation des cryptants devrait donc être voisin de 7. La valeur de 7,7 trouvée pour le composé [3.3.3] est proche de celle du TDA1, ce qui confirme que les deux fonctions amine sont quasiment indépendantes. Quand la taille du cryptant diminue, la valeur de pK₁ augmente : le passage du [3.3.3] au [2.1.1] s'accompagne d'un accroissement d'environ 3 unités pK (Tableau 3.5). L'augmentation régulière de pK₁ s'explique par la stabilisation de plus en plus grande de la forme monoprotonée par la fonction amine libre. De plus, les atomes d'oxygène en 4 contribuent à cette stabilisation en formant des liaisons hydrogène avec le proton fixé dans la cavité. Ce dernier point est étayé par les structures aux rayons X du 18-N₂-O₄ (Fig. 1.43, page 213) (56) et du [2.1.1] H₂²⁺ (voir plus loin) ainsi que par des calculs de mécanique moléculaire (237g).

Notons enfin que la basicité globale (log K₁ + log K₂) des cryptants augmente du [3.3.3] au [2.1.1]; cette évolution est l'inverse de celle observée avec les diamines linéaires (voir tableau 3.6). Cette augmentation de la basicité globale montre que, dans le cas des petits cryptants, la forte valeur de ΔpK est largement compensée par la stabilisation de la forme monoprotonée (on remarque de plus que le passage du [3.3.3] au [2.1.1] s'accompagne d'un léger accroissement de pK₂).

D'un point de vue thermodynamique, la protonation des cryptants présente donc beaucoup de singularités. Les interprétations proposées sont encore largement spéculatives car peu d'études précises ont été faites jusque là. De bons modèles de comparaison (linéaires et macrocycliques) manquent tout particulièrement.

b) Méthodes d'étude du transfert de proton

Méthode empirique de détermination de l'accessibilité d'un site basique. L'orientation des sites azotés dans les diaza- 1, (k + 2) bicyclo (k, k, k) alcanes a été étudiée pour k = 7, 8, 9, 10, 12 et 14, en utilisant le spectre infrarouge du chloroforme deutérié comme sonde (238a). Ce solvant a comme avantage de se lier faiblement aux amines sans affecter leur structure :



La formation d'une liaison hydrogène est détectée dans le spectre IR par la présence d'un satellite de la raie ν_{C-D} à une fréquence inférieure à celle de CDCl₃ libre (ν_{C-D} = 2254 cm⁻¹) (Fig. 3.91)

Ces satellites sont nettement visibles avec la quinuclidine et le diaza-bicyclooctane (ν_{C-D} = 2170 et 2190 cm⁻¹ respectivement). Dans les macrobicycles, on peut s'attendre à ce que le déplacement de fréquence s'observe seulement quand les atomes d'azote sont orientés vers l'extérieur, en position « exo » (CDCl₃ est trop grand pour diffuser dans la cavité moléculaire). Les résultats montrent, dans tous les cas, l'absence de liaison hydrogène lorsque k est pair. Pour les composés [7.7.7] et [9.9.9], un satellite à 2170 cm⁻¹ montre l'existence d'une liaison hydrogène, mais elle est très faible, ce qui peut suggérer soit une conformation essentiellement « endo, endo », soit une gêne

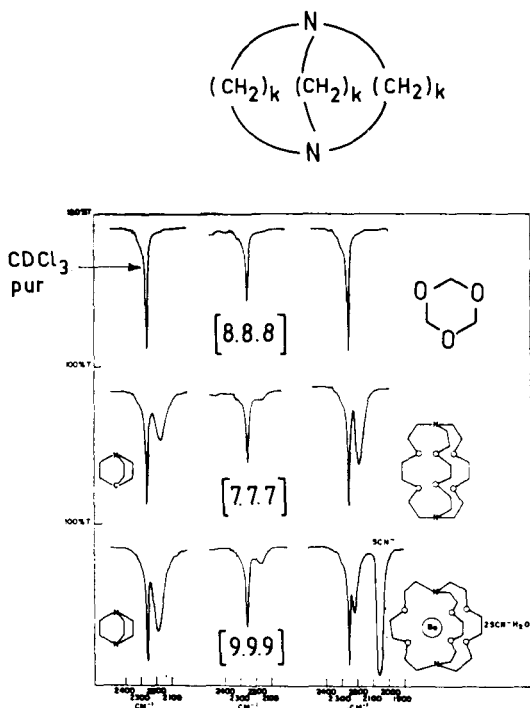
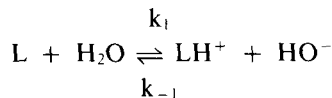


Figure 3.91 Mise en évidence de la conformation des diamines macrobicycliques par l'étude, dans l'infrarouge, des liaisons hydrogène formées entre CDCl_3 et les fonctions amine. Dans le spectre du cryptate de baryum, la bande à 2215 cm^{-1} est due à la liaison hydrogène entre l'anion SCN^- et CDCl_3 . [D'après R.C. Lord et coll., *Spectrochim. Acta*, **31A**, 1381, 1975, (238a)].

stérique à l'association avec CDCl_3 , même avec une conformation « exo ». Avec le composé [9.9.9] le satellite à 2170 cm^{-1} est un peu plus fort. Cependant, avec le cryptant [2.2.2] (qui est en fait un système bicyclo [8.8.8], voir note page 290), le satellite est à 2190 cm^{-1} et la bande est beaucoup plus intense : la conformation du cryptant en solution dans CDCl_3 est soit « exo, exo », soit « exo, endo ». Le satellite à 2190 cm^{-1} disparaît totalement dans le spectre du cryptate de baryum, les atomes d'azote étant liés au cation, et par conséquent en conformation « endo, endo ».

Etudes cinétiques. Les caractéristiques cinétiques des formes monoprotonées ont été déterminées à partir de la réaction de protolyse :



avec
$$K = \frac{[\text{LH}^+][\text{HO}^-]}{[\text{L}]} = \frac{k_1}{k_{-1}} = K_b$$

Les constantes d'équilibre K , nécessaires pour l'interprétation des études cinétiques, ont été déterminées par une technique conductimétrique (239a). On note que les pK_a obtenus (Tableau 3.7), bien que légèrement supérieurs, sont en assez bon accord avec ceux mesurés par la méthode pH-métrique (voir Tableau 3.5).

Pour chacun de ces quatre composés, la cinétique de la réaction de transfert de proton, entre le cryptant monoprotiné et l'ion hydroxyde, a été étudiée en solution aqueuse par les techniques de saut de pression (239a) ou de saut de température (239b).

Le résultat le plus marquant, obtenu par la technique du saut de pression est, dans tous les cas, la faible vitesse de transfert du proton du cryptant protoné à HO^- , spécialement pour le [2.1.1] (Tableau 3.7).

Tableau 3.7 Protolyse de cryptants à 25°C. Solvant : H_2O

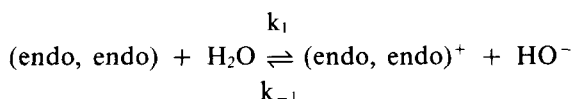
Cryptant	pK_a	pK_b	$10^4 K_b$, mol dm^{-3}	k_1 , s^{-1}	k_{-1} , $mol^{-1} dm^3 s^{-1}$
[2.1.1]	11,17	2,83	14,7	1,59	$1,08 \times 10^3$
[2.2.1]	10,91	3,09	—	—	—
[2.2.2]	9,86	4,14	0,732	$7,31 \times 10^2$ a,b)	$9,98 \times 10^6$ a,b)
[2.2.2B] ^{c)}	9,69	4,31	0,486	$3,29 \times 10^2$ a)	$6,76 \times 10^6$ a)

a) Extrapolation de résultats obtenus à température plus basse (0 – 20°C).

b) Par la méthode de saut de température, les constantes de vitesse sont $k_1 \leq 10^3 \cdot sec^{-1}$ et $k_{-1} \leq 10^8 mol^{-1} dm^3 s^{-1}$ [239b].

c) La formule de ce cryptant est donnée figure 3.131, page 370.
(D'après B.G. Cox et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 6002, 1978.)

Les constantes de vitesse k_{-1} sont de 3 à 7 ordres de grandeur plus faibles que celles observées pour les réactions entre HO^- et les amines aliphatiques protonées (réactions contrôlées par la diffusion, soit $k_{-1} \sim 10^{10} mol^{-1} dm^3 s^{-1}$). De tels résultats éliminent la participation significative des formes exo du ligand libre ou exo⁺ du ligand protoné. Sauf pour le [2.2.1], le schéma le plus simple, correspondant aux résultats, est un transfert direct du proton (endo, endo)⁺ sur HO^- , l'équilibre de protolyse étant :

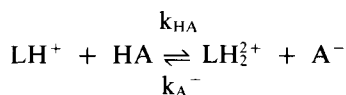


Pour le ligand [2.2.1], un schéma réactionnel plus complexe, faisant intervenir une inversion des atomes d'azote, doit être postulé.

c) Cinétique de formation et structure cristalline d'un cryptant diprotiné « endo, endo »

En solution acide, la première protonation du [2.1.1] est rapide, mais la seconde est suffisamment lente pour être accessible par des méthodes de

« flux stoppé », dans divers solvants. La cinétique de cette deuxième protonation a été étudiée, dans le méthanol, à l'aide de différents acides carboxyliques (240a, b). L'équilibre considéré est :



d'où

$$-d [\text{LH}^+]/dt = k_{\text{HA}} [\text{LH}^+] [\text{HA}]$$

avec un excès de l'acide HA.

Les cinétiques de protonation et de déprotonation (Tableau 3.8) dépendent de la force de l'acide et de celle de sa base conjuguée (235)

Tableau 3.8 Constantes de vitesse de protonation de [2.1.1.]H⁺ dans le méthanol, à 25°C

Acide (HA)	(pK _a) ^{a)}	k _{HA} /mol ⁻¹ dm ³ s ⁻¹	k _A - /mol ⁻¹ dm ³ s ⁻¹ b)
CHCl ₂ CO ₂ H	(6,36)	2,3 × 10 ⁵	7,8 × 10 ³
CH ₂ ClCO ₂ H	(7,76)	8,0 × 10 ⁴	7,0 × 10 ⁴
CH ₃ CO ₂ H	(9,56)	4,8 × 10 ³	2,8 × 10 ⁵

a) solvant : méthanol.

b) déprotonation de [2.1.1.]₂⁺.

(D'après B.G. Cox et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 377, 1982.)

Elles sont cependant, comme dans le cas du composé monoproté, bien plus faibles que celles attendues pour le type de réaction considéré.

De multiples équilibres de transfert de proton sont envisageables (Fig. 3.92). Ils sont basés sur l'hypothèse que transfert de proton et changement conformationnel sont indépendants, et que l'inversion a lieu uniquement sur l'azote non protoné.

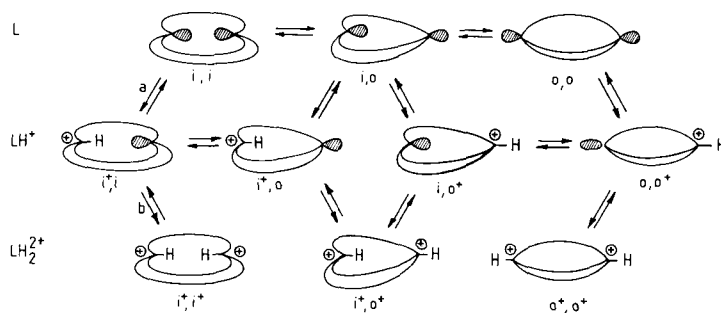


Figure 3.92 Équilibres relatifs aux transferts de proton possibles entre le cryptant [2.1.1] et ses formes mono- et di-protonées.

Par analogie avec la structure du ligand [2.2.2] à l'état solide, la conformation du [2.1.1], liquide, est considérée comme « endo, endo » (i,i), (faible vitesse de monoprotolyse conduisant à i^+,i , voir Tableau 3.7). Comme l'étape de diprotonation est aussi très lente, on peut en conclure qu'elle est « endo » et donne i^+,i^+ . De plus, l'étape de déprotonation par A^- est également très lente.

Dans la figure 3.92 seules les voies (a) et (b) semblent donc compatibles avec les résultats obtenus.

La structure cristalline du cryptant [2.1.1] diprotoné, LH_2^{2+} (240a, Fig. 3.93a), est très analogue à celle du cryptate de lithium (240c).

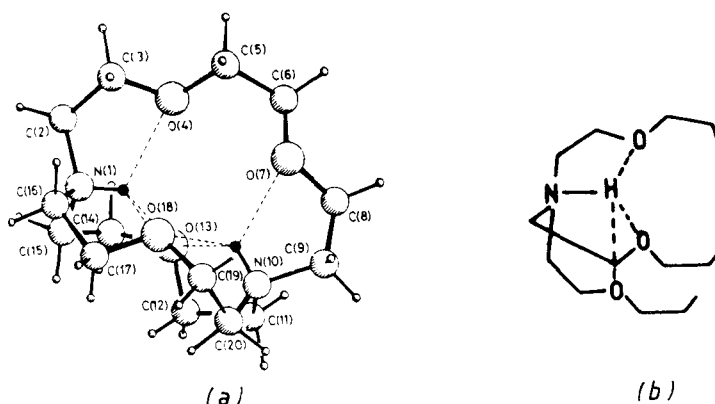


Figure 3.93 Structure du [2.1.1] diprotoné. [D'après B.G. Cox et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 377, 1982, (240a)].

La présence de deux charges formelles dans la cavité, qui devrait provoquer une répulsion électrostatique forte, a peu d'effet sur la géométrie. Ceci peut être dû, au moins partiellement, aux deux groupes de 3 liaisons hydrogène formées entre les protons sur les atomes d'azote et les atomes d'oxygène qui stabilisent cette structure, dans une conformation « endo, endo » (Fig. 3.93b).

d) Protonation du cryptant [1.1.1]

Le cryptant [1.1.1] possède des propriétés acido-basiques et de transfert protonique extraordinaires que nous allons développer, après avoir rappelé son mode de formation.

La condensation de la diamine macrocyclique, 3, avec le dichlorure de l'acide diglycolique dans des conditions de haute dilution (170, 241) conduit à un mélange de 4 (10-15 %) et 6 (30 %) (Fig. 3.94).

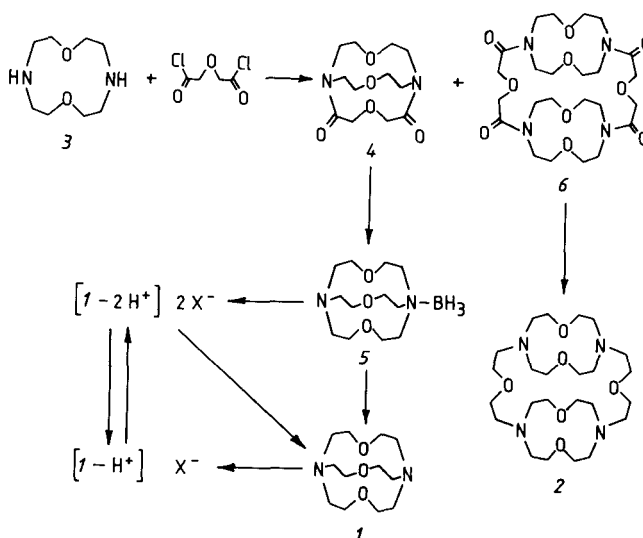


Figure 3.94 Synthèse du cryptant [1.1.1] et formation du macrotricyclic 2 (170, 241).

La réduction de 4 par le diborane donne le dérivé mono-borane 5. Le passage de 5 à 1 est très délicat; la meilleure méthode (KOH/méthanol) ne donne lieu qu'à un rendement de 30 %.

Le traitement de 5 par l'acide chlorhydrique 6N, à l'ébullition pendant 2 heures, donne le dichlorhydrate $[1-2H^+] 2Cl^-$. Ce composé est très résistant à la déprotonation, et ne conduit pas à la diamine, même après un traitement prolongé (18 jours) par la potasse 5N à température ordinaire. Chauffé à 60°C dans ce milieu pendant 80 h, il est seulement partiellement transformé en dérivé monoprotonné $[1-H^+]$. Un réactif très petit, comme l'électron solvaté, devrait être susceptible d'arracher les protons contenus à l'intérieur de la cavité. Effectivement, l'action du sodium dans l'ammoniac liquide permet d'obtenir une petite quantité de diamine 1 (10 %); le résidu est constitué de produits de décomposition et non de $[1-H^+]$. De ce fait, la déprotonation apparaît plutôt comme une réduction que comme une simple réaction avec une base.

Le traitement de 1 ou 5 par un acide à température ordinaire donne seulement $[1-H^+]$, et l'espèce diprotonnée n'est produite que par reflux de la solution acide.

Le reflux de $[1-H^+]$ avec une solution concentrée de D_2O-DCl pendant 90 minutes conduit à une espèce mixte $[1-H^+D^+]$, ce qui montre qu'aucun échange appréciable du proton interne de $[1-H^+]$ n'a eu lieu.

Structure des cryptates de protons. Observations spectrales. Espèce diprotonnée $[1.1.1,2H^+]$. Les observations qualitatives décrites plus haut impliquent des protons très difficiles d'accès et, par conséquent, « cryptés ». La spectroscopie

RMN a permis de confirmer l'inclusion des deux protons dans la cavité. Les spectres ^{13}C et ^1H ne sont compatibles qu'avec une structure symétrique de la molécule. Les deux protons étant difficilement accessibles, la représentation B de la figure 3.95 doit être retenue (241).

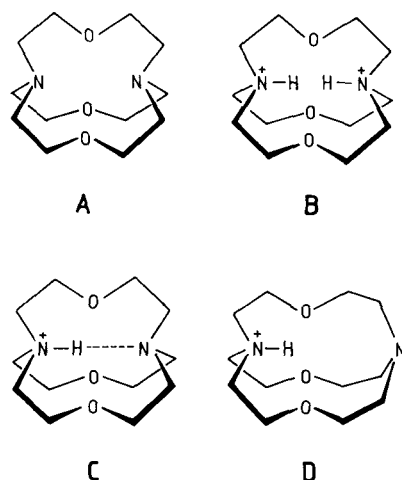
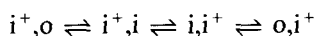


Figure 3.95 Cryptant [1.1.1] et formes protonées (241).

Espèce monoprotonée [1.1.1, H^+]. Pour cette espèce, la RMN montre que le proton est aussi localisé dans la cavité et qu'il s'échange rapidement entre les deux atomes d'azote. Deux structures sont possibles : i^+, i (C) ou i^+, o (D) (Fig. 3.95). Dans la structure (C) une localisation symétrique du proton est peu probable car la séparation des deux atomes d'azote est trop grande. Cette localisation dissymétrique est confirmée par le spectre IR de $[\text{I-H}^+]$ qui présente une bande ν_{NH} à $3\,400\text{ cm}^{-1}$ comme le composé $[\text{I-2H}^+]$; une forte liaison $(\text{N-H}\cdots\text{N})^+$ se traduirait par une bande ν_{NH} vers $2\,000\text{--}2\,500\text{ cm}^{-1}$.

Dans la conformation D, un échange rapide peut avoir lieu :



Etude cinétique et thermodynamique de la protonation du cryptant [1.1.1] (242). Les transferts de proton vers l'intérieur de la cavité sont très lents. De ce fait, il est possible d'observer séparément les phénomènes de protonation externe (mesures de pH, déplacement des pics CH_2N par protonation en RMN) et de protonation interne (par observation directe par RMN des espèces formées).

Protonation externe : espèces mono- et di-protonées, $[1.1.1, H^+]$ et $[1.1.1, 2H^+]$

L'addition, à 270°K, d'acide trifluoroacétique à une solution de diamine $[1.1.1]$ dans l'acétone- d_6 donne un composé dont le spectre RMN est très semblable à celui du $[1.1.1]BH_3$.

Or, la structure cristalline de ce composé amino-borane montre que sa conformation est $i,o-BH_3$ (Fig. 3.96a) (241). Il est donc probable que la conformation de la forme monoprotannée externe est i,o^+ (Fig. 3.96b).

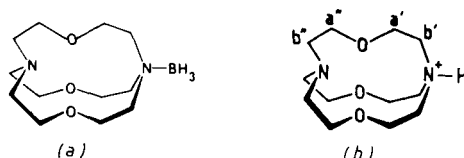


Figure 3.96 Conformation i,o de l'amino-borane (a) et de la forme mono-protonée obtenue par protonation du $[1.1.1]$ (protonation externe (b)) (241).

Un titrage potentiométrique de $[1.1.1]$ par HCl donne un pK_{a1} de $7,1 \pm 0,2$ pour i,o^+ , mais la courbe de titrage ne présente pas de second point d'inflexion, indiquant que pK_{a2} est inférieur à 1,5 pour l'espèce o^+, o^+ . Les mesures de pH et les spectres de RMN permettent de calculer les quantités relatives de i,i , i,o^+ et o^+, o^+ présentes, pour diverses valeurs de pH. La constante d'équilibre pour $o^+, i \rightleftharpoons o^+, o$ est inférieure à 10^{-6} et pour $i^+, i \rightleftharpoons i^+, o$, elle est inférieure à 10^{-7} .

Protonation interne : première protonation interne de $[1.1.1]$

La vitesse de la première protonation interne de la diamine $[1.1.1]$ a été étudiée en fonction du pH et de la température dans D_2O , et mesurée par intégration des signaux de RMN des protons CH_2O pour les deux formes i,i et i^+, i . La vitesse de protonation interne dépend du pH et semble se corrélérer avec les quantités relatives des espèces i,i , i,o^+ et o^+, o^+ présentes dans la solution, de telle manière que la vitesse augmente, suivant la séquence $i,i < i,o^+ < o^+, o^+$.

Seconde protonation interne de i^+, i . L'espèce i^+, i peut être protonée une seconde fois en i^+, i^+ mais dans des conditions beaucoup plus énergiques que celles de la première protonation interne. Ainsi, pour un pH de 1 à température ambiante, la transformation du cryptant i,i en espèce i^+, i a un temps de 1/2 réaction de 7 minutes, mais l'espèce diprotonée ne se forme pas. Dans HCl 1M, la seconde protonation interne exige plusieurs semaines à température ambiante, et elle est accompagnée de la décomposition d'une proportion importante du ligand.

A température plus élevée, les vitesses sont beaucoup plus grandes, et la décomposition est minimisée. La vitesse a été mesurée par RMN : à 343°K, dans l'acide chlorhydrique 1M, la constante de vitesse de pseudo-premier ordre est égale à $0,8 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$. L'énergie d'activation pour la première

et la deuxième protonation est la même, $110 \pm 8 \text{ kJ mole}^{-1}$ ce qui indique que la barrière à la pénétration du proton dans la cavité est, dans les deux cas, de même nature (déformation du macrobicycle).

Déprotonation de i^+, i^+ . La vitesse de déprotonation a été étudiée dans la potasse 5M dans D_2O . L'arrachement du proton ($i^+, i^+ + \text{HO}^- \rightleftharpoons i^+, i + \text{H}_2\text{O}$) est très lent ($2,55 \times 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ à 349°K) et l'énergie d'activation est de $105 \pm 8 \text{ kJ mole}^{-1}$, valeur très voisine de celles des deux étapes de protonation interne.

Conclusion. D'après les résultats cinétiques de cette étude, le pK_a interne du cryptant [1.1.1] est estimé à 17,8. Pour la deuxième protonation interne $\text{pK}_{a2} \sim 8,3$, ce qui est une valeur assez normale pour une amine tertiaire. Par conséquent, la basicité thermodynamique du [1.1.1] est très élevée, alors que sa basicité cinétique est très faible, puisque les transferts de proton pour les espèces i^+, i^+ et i^+, i sont extrêmement lents (242). L'ensemble des propriétés thermodynamiques et cinétiques du [1.1.1] sont rassemblées dans la figure 3.97.

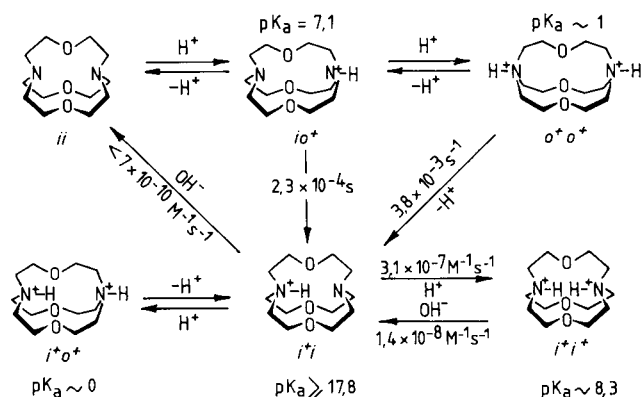


Figure 3.97 Constantes d'acidité et de vitesse pour les différentes formes protonées du cryptant [1.1.1] (242).

e) Structures aux rayons X des cryptates de proton

Les études cristallographiques sur les composés [1.1.1], [1.1.1, H^+], [1.1.1, 2H^+] ont confirmé et précisé les résultats décrits ci-dessus (243)(Fig. 3.98).

Le macrobicycle [1.1.1] a une conformation i,i. La distance $\text{N} \cdots \text{N}$ est de $3,88 \text{ \AA}$. A cause de la répulsion entre les doublets des atomes d'azote et d'oxygène, ces derniers sont orientés vers l'extérieur de la cavité. Une étude théorique (calculs de mécanique moléculaire) de la conformation de ce ligand

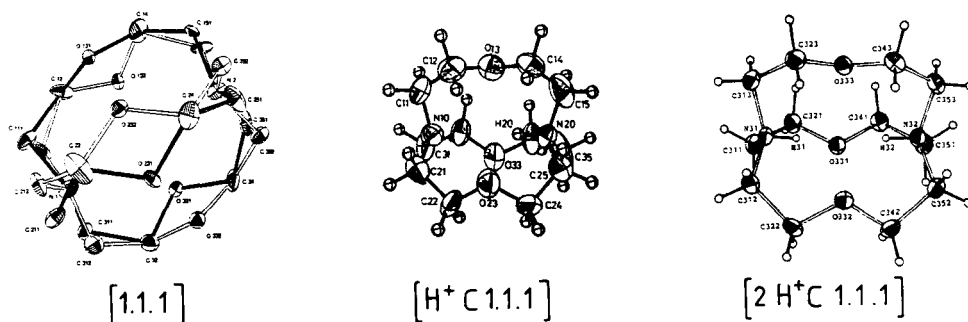


Figure 3.98 Structures aux rayons X du cryptant [1.1.1] et de ses formes mono- et di-protonées. [D'après A. Knöchel et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 107, 1986, (243)].

montre que la conformation i,i optimisée est plus stable, d'environ 22 kcal.mole⁻¹, que la conformation o,o (244).

Dans le composé monoprotoné [1.1.1, H⁺] la conformation i,i est maintenue avec une diminution de la distance N...N (3,60 Å). Cette grande distance exclut une position symétrique du proton dans la cavité. Malgré la protonation, la densité électronique dans la cavité reste forte et les atomes d'oxygène sont encore orientés vers l'extérieur (de façon cependant moins marquée que pour [1.1.1]).

La structure de la forme diprotonée [1.1.1,2H⁺] confirme la localisation des protons dans la cavité. Les deux cations ammonium sont équivalents et la conformation est i,i. La présence des deux protons augmente la distance N...N (3,91 Å). Dans ce cas, les atomes d'oxygène sont orientés vers l'intérieur de la cavité.

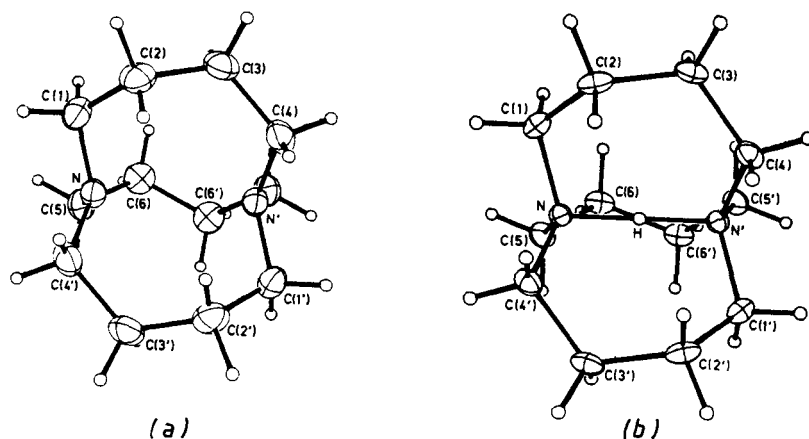


Figure 3.99 Structures aux rayons X du diaza-1,6 bicyclo [4.4.4] tétradécane (a) et de son dérivé monoprotoné (b). [D'après R.W. Alder et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 999, 1983, (245)].

Les structures du diaza-1,6 bicyclo [4.4.4] tétradécane et de son dérivé monoprotoné ont aussi été étudiés (245).

A l'état libre comme sous forme monoprotonée, la conformation est *i,i* (Fig. 3.99). La protonation entraîne, comme dans le cas du [1.1.1], un raccourcissement de la distance $N\cdots N$ qui passe de 2,81 à 2,53 Å. Ceci constitue la plus courte distance observée pour une liaison $N\cdots H\cdots N$ (celle du dimère de la quinuclidone-3 est de 2.63 Å). Une étude par RMN permet d'avancer l'hypothèse d'une liaison hydrogène symétrique (246).

3.3.3 Cryptates métalliques : complexes d'inclusion macrobicycliques

a) Généralités

Les premiers complexes d'inclusion macrobicycliques qui ont été décrits sont les katapinates de l'anion chlorure signalés par Park et Simmons en 1968 (169), et le cryptate de potassium du ligand [2.2.2] obtenu en 1968 et publié en 1969 (247).

Depuis cette date, de très nombreux complexes ont été préparés et leurs structures déterminées aux rayons X. Parmi les ligands macrobicycliques synthétisés à ce jour, les poly-oxa, aza-oxa et aza-oxa-thia-macrobicycles ont été les plus étudiés, du point de vue de leurs propriétés complexantes vis-à-vis des cations métalliques.

b) Formation des complexes

L'addition d'un sel solide, KCl ou $Ba(SCN)_2$ par exemple, à une solution de cryptant [2.2.2] dans le deutérochloroforme, provoque une dissolution du sel; la formation du complexe entre le cryptant [2.2.2] et le cation métallique, s'accompagne d'importantes modifications du spectre de RMN (Fig. 3.100) (163, 247).

La modification du spectre de RMN lors du passage cryptant-cryptate est observée avec tous les types de cryptants. La vitesse d'évolution du spectre dépend du ligand et de la nature du sel (état physique, hydratation, type d'anion associé, température, agitation, etc.).

Avec les sels de thallium, le spectre de RMN présente parfois un dédoublement de tous les signaux protoniques par couplage des protons avec les noyaux de thallium.

La formation d'un cryptate en solution aqueuse (D_2O) peut être aussi observée en RMN. L'augmentation de solubilité de $BaSO_4$ par complexation est de l'ordre de 10^4 (162). Contrairement aux complexes des éthers-couronnes, les cryptates ont une stabilité élevée dans l'eau.

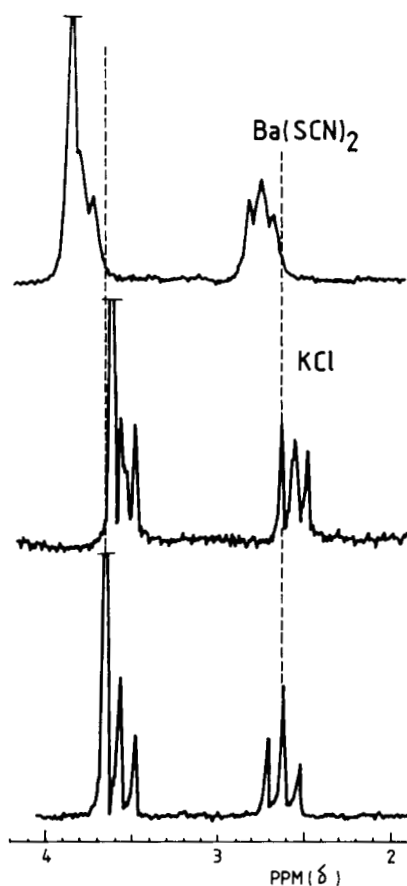


Figure 3.100 Observation par RMN de la formation des cryptates [$K^+ \subset 2.2.2$] et [$Ba^{2+} \subset 2.2.2$] (163, 247).

c) Conformation des cryptates

L'inclusion d'un cation métallique M^{n+} dans la cavité intramoléculaire des cryptants, sous leurs 3 formes possibles, devrait conduire en principe aux 3 topologies suivantes : exo-exo, exo-endo et endo-endo (Fig. 3.101).

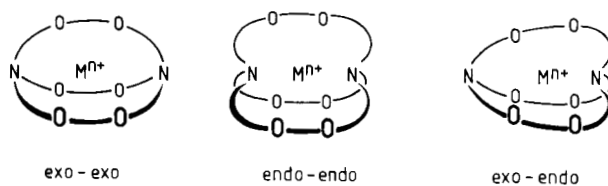


Figure 3.101 Topologies possibles des cryptates.

La conformation endo-endo est très favorisée car, dans ce cas, les deux groupes amine participent à la stabilisation du complexe.

d) Etude comparative des structures des cryptates

L'étude par diffraction aux rayons X de la structure de nombreux cryptates du [2.2.2] (248, 249a) a confirmé l'inclusion du cation dans la cavité, et en particulier la conformation endo-endo. Le signe d'inclusion $\subset$ est utilisé pour rendre compte de cette structure, par exemple dans le cas du complexe de [2.2.2] avec l'ion $K^+ = [K^+ \subset 2.2.2]$. Dans les cryptates, la cavité a une forme bien définie, et sa taille peut varier légèrement, par rotation autour de l'axe N-N. Les modifications conformationnelles qui permettent au ligand d'adapter la taille de sa cavité à la taille du cation à complexer ont été analysées dans la série des cryptates de cation alcalin de taille croissante Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ .

Le polyèdre de coordination est constitué par les six atomes d'oxygène qui sont situés aux sommets des deux triangles O_4, O_{16}, O_{21} et O_7, O_{13}, O_{24} (Fig. 3.102a) et des deux atomes d'azote qui surmontent, chacun, un des deux triangles; ces deux atomes sont situés sur l'axe D_3 . La modification de la taille de la cavité se fait par torsion du ligand autour de l'axe $N \cdots N$; ce mouvement équivaut à la rotation d'un angle α d'un triangle « oxygéné » par rapport à l'autre (Fig. 3.102b).

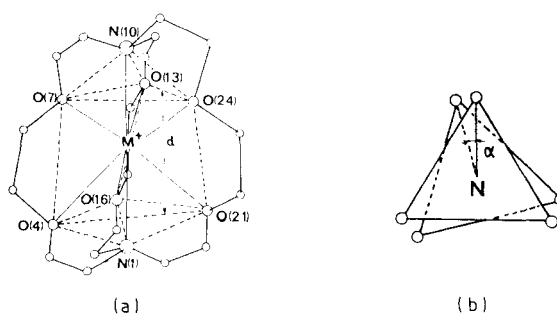


Figure 3.102 Structure des cryptates de cations alcalins : Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ : d est la distance séparant les plans formés par les deux triangles O_4, O_{16}, O_{21} et O_7, O_{13}, O_{24} ; l'angle α est la mesure de la rotation, à partir du prisme trigonal, d'un triangle par rapport à l'autre. [D'après R. Weiss et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 444, 1971, (248)].

La variation de α a une incidence directe sur les distances d et $N \cdots N$ (Fig. 3.102a et Tableau 3.9) donc sur la taille de la cavité.

Les distances cation-hétéroatome, donnent des indications sur le degré de complémentarité cation-ligand. Pour K^+ les distances observées sont quasiment identiques à la somme S_1 et S_2 des rayons ioniques et des rayons de van der Waals. Dans ce complexe, la conformation du ligand est la moins

Tableau 3.9 Adaptation de la taille de la cavité du [2.2.2.] à la taille du cation*

Complexe	α (degrés)	$d^{(a)}$	$M^+ \cdots O$ ($rM^+ + rO^{(b)}$) = S_1	$M^+ \cdots N$ ($rM^+ + rN^{(b)}$) = S_2	$N \cdots N$
NaI	45	2,10	2,57 (2,41)	2,77 (2,51)	5,50
KI.....	21	2,65	2,79 (2,78)	2,87 (2,88)	5,74
RbNCS ..	15	2,81	2,90 (2,93)	3,00 (3,03)	6,00
CsNCS ..	15	2,87	2,97 (3,14)	3,03 (3,24)	6,07

* Unité de longueur : Å

a) définition dans le texte et la figure 3.102.

b) r_M^+ : rayon ionique de Pauling, corrigé de l'influence de la coordination 8, (249b); r_O , r_N : rayons de van der Waals de l'oxygène (1,4Å) et de l'azote (1,5Å).

(D'après R. Weiss et coll., *J. Chem. Soc. Chem., Comm.* 444, 1971.)

tendue. Pour Na^+ , les distances $M^+ \cdots O$ et $M^+ \cdots N$ sont nettement plus longues que S_1 et S_2 ; ceci indique que le ligand ne peut se comprimer suffisamment pour assurer une bonne coordination du cation. A l'inverse, pour Cs^+ , les distances $M^+ \cdots O$ et $M^+ \cdots N$ sont plus courtes que S_1 et S_2 ; ces faibles distances révèlent l'existence d'importantes forces répulsives dans le complexe (l'ion Cs^+ étant trop grand pour la cavité du ligand [2.2.2]). Les complexations de Na^+ et de Cs^+ exigent donc, soit une compression, soit une expansion du ligand; dans les deux situations, il y a apparition de tensions, ce qui se traduit par une diminution de la stabilité du complexe formé. Notons enfin que dans les cryptates que nous venons de décrire, l'anion est très éloigné du cation complexé (distance $M^+ \cdots X^- \geq 3,5$ Å).

Les structures cristallines des cryptates de Ba^{2+} avec le [2.2.2] et le [3.2.2] (249) (Fig. 3.103) ont mis en évidence l'intervention de molécules d'eau ou de l'anion qui complètent les couches de coordination du cation dans les complexes $[Ba^{2+} \subset 2.2.2]$ et $[Ba^{2+} \subset 3.2.2]$.

Dans ces complexes, les interactions du cation avec les molécules de solvant ou avec le contre-ion sont fortes, contrairement à ce qui est observé avec les cations alcalins.

Dans le complexe avec le [2.2.2], une molécule d'eau et l'atome d'azote de l'anion thiocyanate complètent la couche de coordination de Ba^{2+} . La cohésion de la maille cristalline est assurée par un réseau complexe de liaisons hydrogène formées entre les molécules d'eau liées et deux anions thiocyanate (Fig. 3.103b).

Dans le complexe avec le [3.2.2] deux molécules d'eau sont liées à Ba^{2+} (Fig. 3.103c) ce qui donne une coordination de 11 pour le cation. Ces molécules d'eau sont elles-même liées par liaisons hydrogène à des anions thiocyanate; aucun de ces anions n'est cependant coordonné directement au cation.

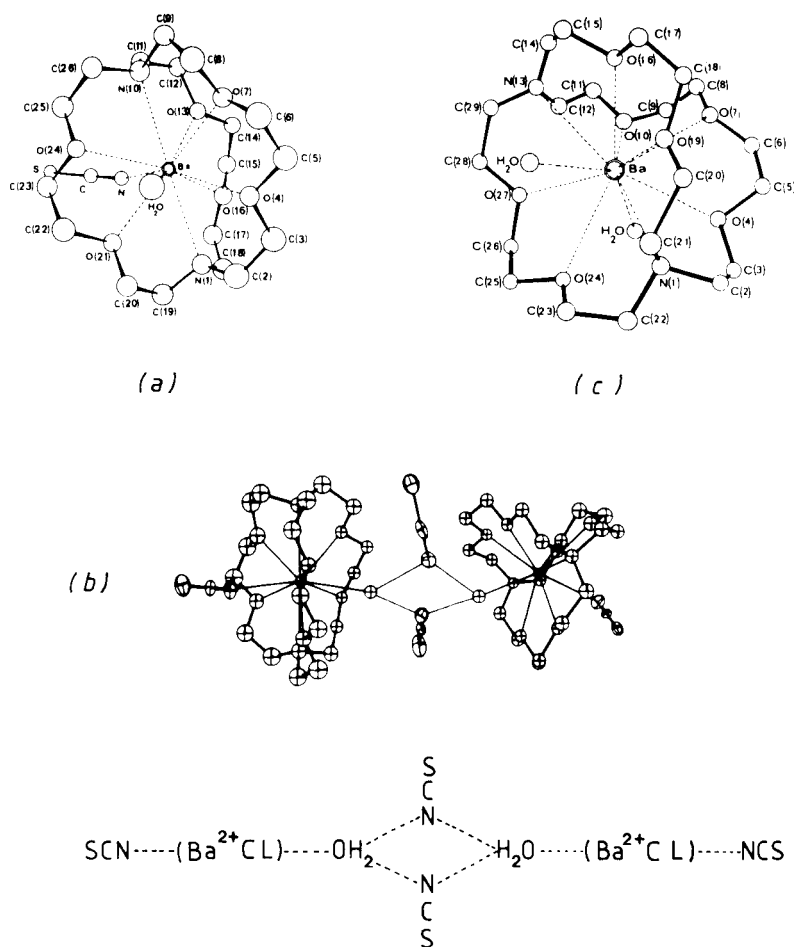
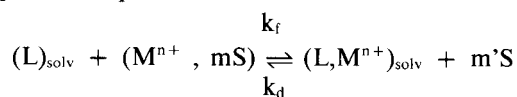


Figure 3.103 Structure des cryptates de baryum $[2.2.2\text{Ba}(\text{SCN})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (a) et $[3.2.2\text{Ba}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (c). La figure b représente l'agencement du complexe $[\text{Ba}^{2+} \subset 2.2.2]$ dans la maille cristalline. [D'après R. Weiss et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1806, 1971, (249a)].

3.3.4 Stabilité et sélectivité des complexes macrocycliques

La complexation d'un cation métallique M^{n+} par un ligand L dans un solvant S est représentée par :



où k_f et k_d sont les constantes de vitesse de formation et de décomposition du complexe.

La constante de stabilité exprimée en concentrations, K_s , et la constante de stabilité thermodynamique K_{th} sont respectivement égales à :

$$K_s = \frac{[L, M^{n+}]}{[L] [M^{n+}]}$$

et

$$K_{th} = \frac{f_C [L, M^{n+}]}{f_L [L] f_M [M^{n+}]}$$

f_C , f_L et f_M étant les trois coefficients d'activité des espèces en présence. Le ligand L étant neutre et le cation libre ou complexé portant la même charge, on admet que :

$$f_L = 1, f_C = f_M \text{ et } K_s \simeq K_{th}.$$

Diverses méthodes ont été utilisées pour mesurer expérimentalement K_s : potentiométrie au moyen d'électrodes sélectives du cation, pH-métrie, conductimétrie, calorimétrie, « saut de température », RMN, extraction par solvant, osmométrie, spectroscopie UV etc.

a) Complémentarité cation/cavité

Un examen des diamètres respectifs des cations alcalins et de la 18-couronne-6 montre que le cation K^+ remplit bien la cavité (Tableau 3.10); il est effectivement le plus fortement complexé. La relation entre la constante de stabilité du complexe et le degré de complémentarité cavité-cation est mis en évidence par la courbe de variation de K_s en fonction des tailles relatives du cation et de la cavité (69, 251). La constante de stabilité est la plus élevée pour la paire complémentaire K^+ , [18-O-6] (Fig. 3.104).

La courbe présente un pic de sélectivité et :

$$K_s(K^+)/K_s(Na^+) \gg K_s(K^+)/K_s(Rb^+)$$

En se basant uniquement sur le rapport des tailles cation/cavité, ce pic de sélectivité peut s'interpréter aisément car la différence des diamètres ioniques est d'environ 0,7 Å pour Na^+/K^+ et seulement d'environ 0,3 Å pour K^+/Rb^+ (Tableau 3.10). On peut noter dans ce tableau que la taille de Rb^+ est compatible avec la taille de la couronne [18-O-6] alors que Na^+ est trop petit. On constate, en outre, un effet de charge : pour le cation divalent Ba^{2+} la constante de stabilité est beaucoup plus élevée que pour K^+ .

Une étude calorimétrique (en milieu aqueux) de la stabilité des complexes des cations mono- et divalents avec les éthers-couronnes [15-O-5], [18-O-6] et les isomères cis-syn-cis et cis-anti-cis de la dicyclohexyl-[18-O-6] a permis d'analyser l'incidence de différents facteurs sur la stabilité des complexes formés (252a).

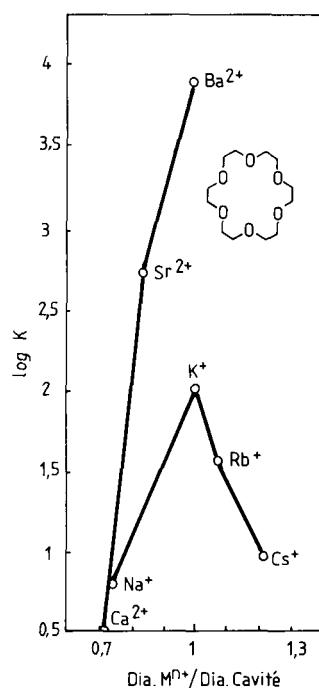


Figure 3.104 Variation de la constante de stabilité dans l'eau pour les complexes de la 18-couronne-6 avec les cations alcalins et alcalino-terreux, en fonction du rapport des tailles du cation et de la cavité (69, 251).

Tableau 3.10 Diamètres de cations monovalents et de la cavité de couronnes (en Å)

Cation	Diamètre ionique	Couronne	Diamètre de la cavité
Li ⁺	1,36	14-O-4	1,2-1,5
Na ⁺	1,94	15-O-5	1,7-2,2
K ⁺	2,66	18-O-6	2,6-3,2
Rb ⁺	2,94	21-O-7	3,4-4,3
Cs ⁺	3,34		
NH ₄ ⁺	2,86		
Ag ⁺	2,52		

(D'après H.K. Frensdorff, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 600, 1971.)

Les facteurs importants sont : taille, charge et nature du cation; taille de la cavité, nature et nombre de sites d'interaction; conformation du ligand.

Les résultats sont regroupés graphiquement dans la figure 3.105. Pour les cations alcalins les constantes de stabilité dans l'eau sont faibles ($K_s \sim 100$); avec les cations divalents, les stabilités sont sensiblement plus fortes.

La stabilité des complexes est différente pour les 2 isomères de la couronne [DC-18-O-6]. L'isomère *cis-syn-cis* forme les complexes les plus stables, tant avec les cations monovalents qu'avec les cations divalents. L'étude cristallographique du complexe de cet isomère avec Ba^{2+} montre que les deux cycles cyclohexyle sont pratiquement perpendiculaires au plan formé par les atomes d'oxygène du macrocycle (252b).

La stabilité et la sélectivité sont très faibles dans tous les cas pour les complexes de la couronne [15-O-5]. Le faible pouvoir complexant de cette couronne s'explique par la combinaison défavorable de deux facteurs : a) le nombre de sites d'interaction est plus faible ; b) la cavité est bien adaptée aux petits cations mais ceux-ci sont plus fortement solvatés.

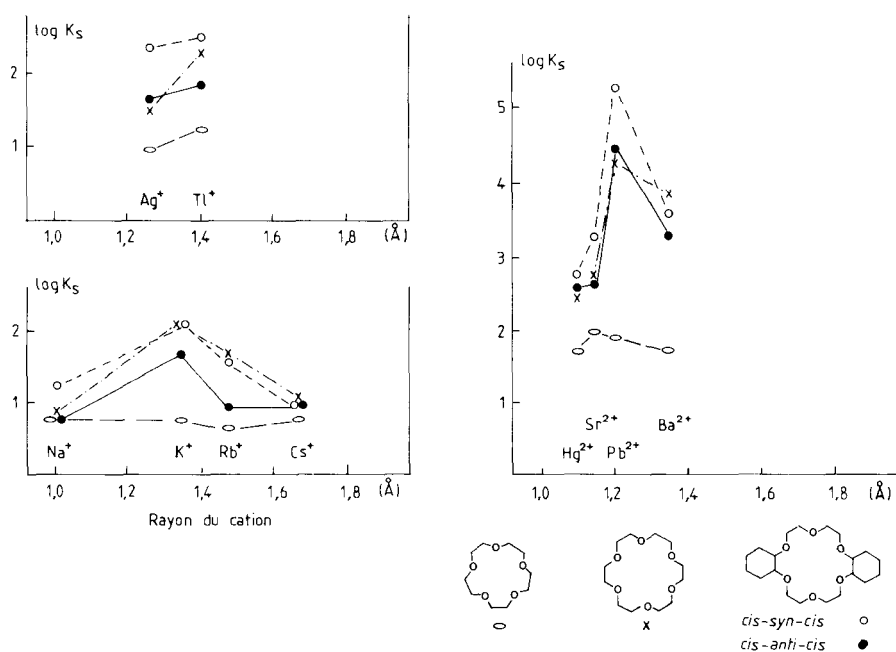


Figure 3.105 Variation de $\log K_s$ en fonction du rayon du cation pour l'interaction en solution aqueuse $\text{M}^{n+} + \text{L} \rightleftharpoons \text{ML}^{n+}$ (252a).

Les constantes de stabilité des complexes de polyéthers cycliques de diverses tailles (Fig. 3.106) avec trois cations (Na^+ , K^+ , Cs^+) ont été déterminées par la méthode potentiométrique, en solution aqueuse ou méthanolique, en utilisant des électrodes sélectives à cation (253) ou par calorimétrie dans le méthanol (254).

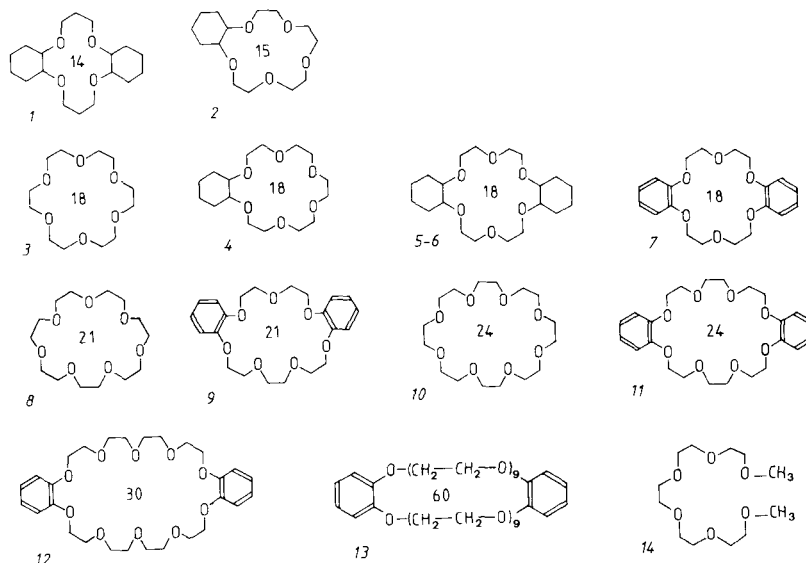


Figure 3.106 Polyéthers macrocycliques ayant de 14 à 60 atomes dans le cycle.

Les constantes de stabilité reportées dans le Tableau 3.11 montrent l'influence de la taille du cation et du cycle, et des substituants sur ce dernier.

Tableau 3.11 Constantes de stabilité (log K_s). Solvant : méthanol

	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺
Dicyclohexyl-14-O-4(1).....	2,18	1,30	
Cyclohexyl-15-O-5(2)	3,71	3,58 ^{a)}	2,78 ^{a)}
18-O-6(3).....	4,32	6,10	4,62
Cyclohexyl-18-O-6(4)	4,09	5,89	4,30 ^{a)}
Dicyclohexyl-18-O-6 (cis-syn-cis)(5).....	4,08	6,01	4,61
Dicyclohexyl-18-O-6 (cis-anti-cis)(6).....	3,68	5,38	3,49
Dibenzo-18-O-6(7).....	4,36	5,00	3,55 ^{a)}
21-O-7-(8)		4,41	5,02
Dibenzo-21-O-7(9).....	2,40	4,30	4,20
24-O-8(10).....		3,48	4,15
Dibenzo-24-O-8(11).....		3,49	3,78
Dibenzo-30-O-10(12).....	2,0	4,60	
Dibenzo-60-O-20(13).....		3,90	
Pentaglyme(14).....	1,52	2,20	

a) Complexes 2 ligands : 1 métal
(Même source que le tableau 3.10.)

L'ordre de sélectivité change avec la nature de la couronne :

- $\text{Na}^+ > \text{K}^+$ pour la DC-[14-O-4];
 $\text{Na}^+ \sim \text{K}^+ > \text{Cs}^+$ pour la C-[15-O-5];
 $\text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Na}^+$ pour la C-[18-O-6];
 $\text{K}^+ \sim \text{Cs}^+ \gg \text{Na}^+$ pour la DB-[21-O-7];
 $\text{Cs}^+ > \text{K}^+$ pour la DB-[24-O-8].

La taille de cycle optimale est de 15 à 18 pour Na^+ , 18 pour K^+ et 18 à 24 pour Cs^+ , conformément aux tailles relatives des cations et des couronnes.

L'augmentation de la stabilité du complexe avec K^+ observée en passant de la couronne DB-[24-O-8] à DB-[30-O-10] s'explique par l'enroulement du ligand autour du cation (voir la structure de ce dernier complexe dans la figure 1.4b). La substitution sur le macrocycle [18-O-6] par des groupes cyclohexyle ou aryle entraîne quelques modifications du pouvoir complexant de la couronne de base (253).

L'étude calorimétrique effectuée dans le méthanol (254) avec les couronnes [15-O-5], [18-O-6] et [21-O-7] a confirmé les faibles stabilité et sélectivité de [15-O-5], sa cavité étant trop petite pour Na^+ et les cations plus gros (Fig. 3.107). La sélectivité, pour K^+ , de la [18-O-6] et, pour Cs^+ , de la [21-O-7] sont aussi confirmées.

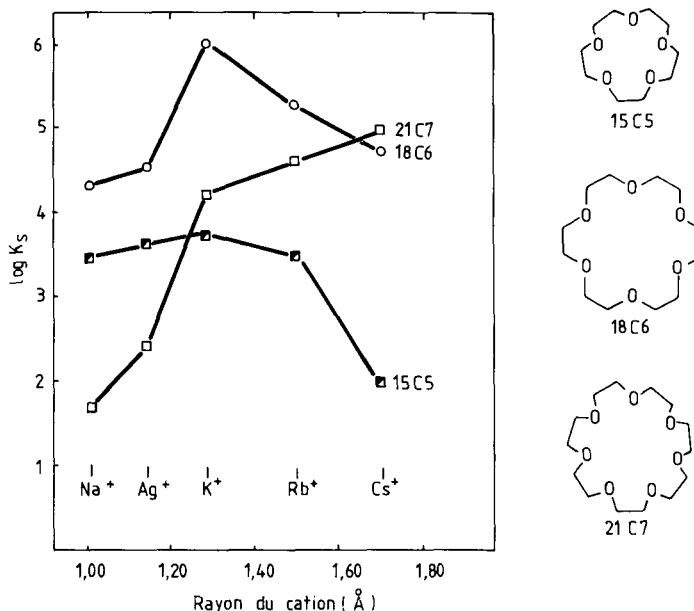


Figure 3.107 Variation de $\log K_s$ pour les complexes des macrocycles [15-O-5], [18-O-6] et [21-O-7] avec les cations monovalents, dans le méthanol à 25°C, en fonction du rayon du cation (254).

b) Effet des substituants

La substitution sur la couronne a un effet qui varie avec la taille de la cavité et du cation; la présence de deux groupes benzo diminue la constante de stabilité d'un facteur de 10 pour le complexe de potassium de la [18-O-6] et environ de 6 et de 3 respectivement pour les complexes de césium de la [21-O-7] et de la [24-O-8] (253) (Tableau 3.11).

De plus, la substitution sur le noyau aromatique a également un effet sur la stabilité du complexe. Une méthode conductimétrique a permis de mesurer cet effet pour une série de monobenzo-[15-O-5] et -[18-O-6] dans l'acétone, à 25°C (Fig. 3.108) (255).

Pour les complexes de Na^+ avec les couronnes benzo-[15-O-5], on observe une nette diminution de la constante de stabilité lorsque le pouvoir attracteur du substituant augmente (Tableau 3.12).

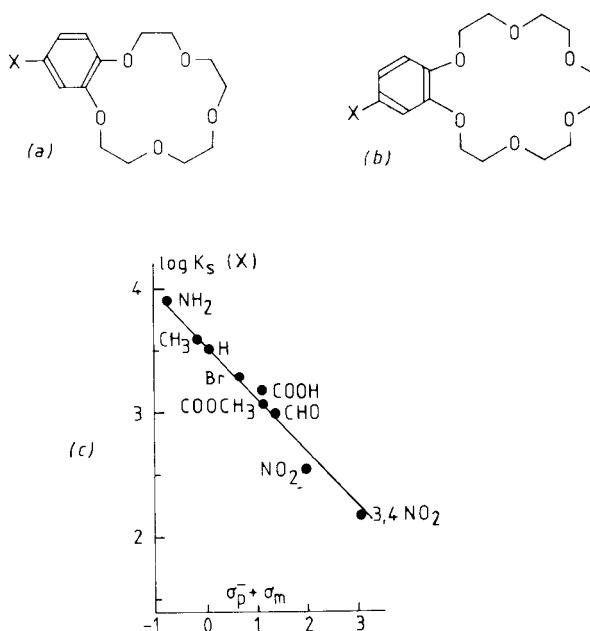


Figure 3.108 Effet de substituants dans les macrocycles benzo-[15-O-5] et benzo-[18-O-6], et relation de Hammett pour les complexes de la couronne benzo-[15-O-5] (255).

Une bonne corrélation de Hammett est obtenue en fonction de $\sigma_p^- + \sigma_m$ (Fig. 3.108c).

En revanche, l'effet de substituant est beaucoup plus faible avec la benzo-[18-O-6]. Avec ce composé, en passant de NO_2 à CH_3 , la constante de

Tableau 3.12 Constantes de stabilité des complexes de Na^+ avec la couronne X-4' benzo-[15-O-5], dans l'acétone à 25°C

X	$10^{-3} K_s (\text{M}^{-1})$
NH_2	8,21
CH_3	3,96
H	3,44
Br	2,05
CO_2H	1,61
CO_2CH_3	1,23
CHO	1,11
NO_2	0,365
Dinitro-3',4'	0,15

(D'après J. Smid et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5198, 1976.)

stabilité n'est multipliée que par 3 pour Na^+ et 6 pour K^+ (Tableau 3.13), alors que pour la couronne benzo-[15-O-5] la constante avec Na^+ est multipliée par 11 pour le passage de NO_2 à CH_3 (Tableau 3.12). Pour la couronne benzo-[18-O-6] il n'existe pas de corrélation de Hammett.

Tableau 3.13 Constantes de stabilité des complexes de Na^+ et K^+ avec la X-4' benzo-[18-couronne-6], dans l'acétone à 25°C

X	$10^{-5} K_s (\text{M}^{-1})$	
	Na^+	K^+
CH_3	1,23	3,83
H	0,52	1,27
CHO	0,39	0,77
CONHC_4H_9	0,32	0,56
NO_2	0,47	0,63

(Même source que le tableau 3.12.)

L'effet de substituant, marqué dans le cas des benzo-[15-O-5], a été attribué à la variation de basicité des deux atomes d'oxygène phénoliques, en fonction du pouvoir donneur ou attracteur du substituant.

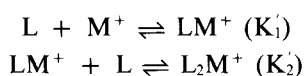
Le comportement différent des benzo-[18-O-6] a été interprété par la présence de 4 au lieu de 3 atomes d'oxygène aliphatiques, ce qui diminuerait l'importance relative des interactions de Na^+ (ou K^+) avec les oxygènes phénoliques et par conséquent, l'effet de substituant. De plus, la grandeur de la cavité et sa flexibilité peuvent également jouer un rôle en faisant varier la distance entre le cation et les oxygènes phénoliques (255).

c) Effet macrocyclique

L'effet spécifique du macrocycle a été démontré par la comparaison des constantes de stabilité des complexes du pentaglyme et de la [18-O-6] (composés 14 et 3 de la figure 3.106, voir Tableau 3.11). Le complexe de potassium de la couronne est 10^4 fois plus stable que celui du pentaglyme. En outre, la couronne est à peu près dix fois plus sélective (253).

d) Formation de complexes entre deux molécules de ligand et un cation ($2L : M^+$) : gros cation + petite cavité

L'addition d'une seconde molécule de ligand au complexe 1 : 1 entraîne les équilibres de complexation :



Dans le Tableau 3.14 sont regroupées les constantes de formation K'_1 et K'_2 pour différents macrocycles (253).

Tableau 3.14 Constantes de stabilité des complexes ligand-métal 1 : 1 et 2 : 1.
Solvant : méthanol; $t = 25^\circ\text{C}$

Polyéther ^{a)}	Cation	Log K'_1 (M^{-1})	Log K'_2 (M^{-1})	K'_2/K'_1
Cyclohexyl-15-O-5(2)	K^+	3,58	1,88	0,02
Cyclohexyl-15-O-5(2)	Cs^+	2,78	1,91	0,13
Dibenzo-18-O-6(7)	Cs^+	3,55	2,92	0,23
18-O-6(3)	Cs^+	4,62	1,30	0,0005
Cyclohexyl-18-O-6(4)	Cs^+	4,30	1,52	0,002
Dicyclohexyl-18-O-6 (cis-syn-cis)(5)	Cs^+	4,61	0,59	0,0001
Dicyclohexyl-18-O-6 (cis-anti-cis)(6)	Cs^+	3,49	—	—
21-O-7(8)	Cs^+	5,02	—	—
Dibenzo-21-O-7(9)	Cs^+	4,20	1,9	0,005

a) Voir Figure 3.106.
(Même source que le tableau 3.10.)

Dans les trois premiers exemples seulement, la formation d'un complexe 2 : 1 dans le méthanol est démontrée, bien que, dans d'autres cas, une complexation 2 : 1 partielle ne soit pas totalement exclue. Il est à noter que la couronne [18-O-6] et ses dérivés avec 1 ou 2 groupes cyclohexyle latéraux ont peu d'aptitude à former des complexes 2 : 1 avec Cs^+ . Un cycle trop petit pour la taille du cation est peut-être une condition nécessaire, mais pas suffisante pour la formation de complexes $2L : M^+$ de type sandwich, dans lesquels les deux couronnes ont un rôle coopératif. Cette constatation est à l'origine de l'idée de relier les deux ligands par deux ponts, et d'obtenir ainsi des composés macrotricycliques.

Plusieurs revues traitent de façon détaillée des différents aspects de la complexation des cations que nous venons d'évoquer brièvement (256). Des études théoriques ont contribué à cerner les multiples paramètres intervenant dans la reconnaissance moléculaire; le rôle et la nature du solvant sont particulièrement importants en ce qui concerne la sélectivité (257).

e) Elaboration d'un récepteur spécifique du cation Li^+

Aucun des macrocycles précédemment décrits ne complexe efficacement le cation lithium (253). La forte hydratation de ce cation, très petit (rayon ionique = 0,78 Å), constitue un handicap sérieux à sa complexation.

La couronne [12-O-4] forme un complexe 1 : 1 avec LiSCN; la structure aux rayons X (Fig. 3.109) montre que le cation Li^+ est pentacoordiné et situé largement hors du plan moyen du macrocycle (258a).

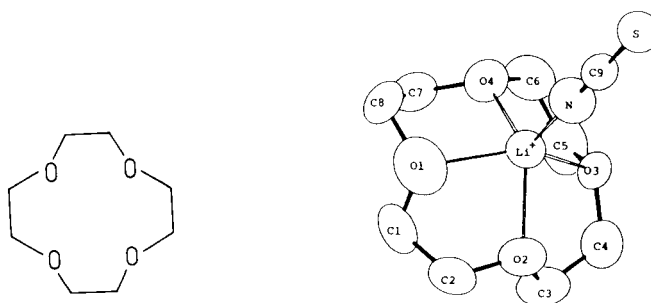


Figure 3.109 Structure du complexe LiSCN-couronne [12-O-4]. [D'après P. Groth, *Acta Chim. Scand.*, **A35**, 463, 1981, (258a)].

Ce ligand n'est pas spécifique du cation Li^+ . Les constantes de stabilité, déterminées par une méthode électrochimique et regroupées dans le tableau 3.15, montrent que le macrocycle complexe fortement le cation sodium (258b).

Tableau 3.15 Constantes de stabilité ($\log K_s$) des complexes des cations alcalins avec la couronne [12-O-4], solvant : carbonate de propylène

L : M ⁺	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺
1 : 1	2,93	3,60	2,15	1,69	1,43
2 : 1		6,31			

(D'après J.F. Desreux et coll., *J. Chem. Soc., Dalton*, 865, 1980.)

Deux macrocycles légèrement plus grands, le tétraoxa-1,5,9,13 cyclohexadécane, [16-O-4], et son dérivé octaméthylé-3,3,7,7,11,11,15,15, ont été synthétisés (Fig. 3.110a). Dans ces deux composés, deux atomes d'oxygène

successifs sont séparés par trois atomes de carbone et non plus par deux, comme dans la quasi-totalité des polyéthers macrocycliques rencontrés jusqu'ici.

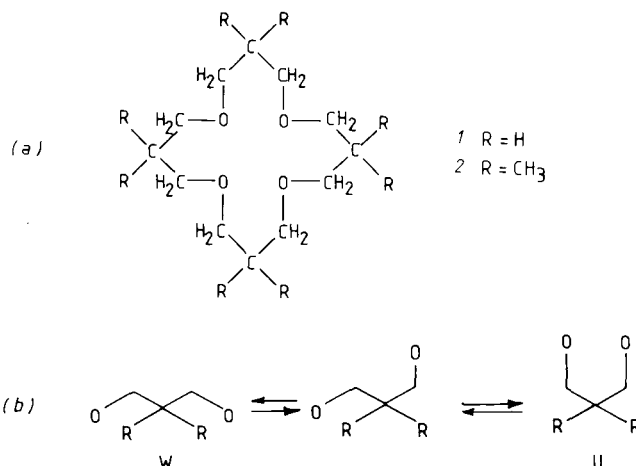


Figure 3.110 Macrocycles tétraoxa-cyclohexadécane [16-O-4] (a) et équilibre conformationnel du groupe constitutif O-C-C-C-O (b).

Le groupe constitutif des ligands 1 et 2 a des propriétés conformationnelles particulières, et peut exister sous 3 formes en équilibre : dans la forme en U, la distance entre les 2 atomes d'oxygène est voisine de celle qui existe dans les éthers-couronnes habituels, avec l'enchaînement -O-(CH₂)₂-O-. Par conséquent, si les 4 groupes sont sous la forme U dans les couronnes 1 ou 2, la taille de la cavité peut être proche de celle de la [12-O-4] (Fig. 3.110b).

Les structures aux rayons X du ligand 1 et de son complexe avec le cation Li⁺ ont été déterminées (258c,d). On peut relever l'importante différence conformationnelle entre les formes libre et complexée (Fig. 3.111a et b).

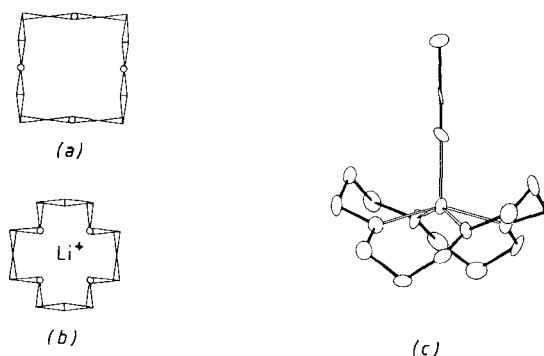


Figure 3.111 Conformations de la couronne [16-O-4] sous forme libre (a) et complexée (b); structure du complexe avec LiSCN (c). [D'après P. Groth, *Acta Chem. Scand.*, A35, 460, 1981, (258c, d)].

Le cation lithium est à nouveau pentacoordiné et hors du plan moyen d'environ 0,55 Å (Fig. 3.111c).

Des études RMN ont permis de déduire qu'en solution les mêmes modifications conformationnelles sont observées en passant de *1* à son complexe avec Li⁺ et qu'un comportement similaire est observé avec le ligand *2* (258e).

Ces deux macrocycles ont été intégrés dans des membranes afin de déterminer leur aptitude à jouer le rôle de transporteur neutre dans une électrode à membrane (258f). Avec les deux composés, la réponse de l'électrode est linéaire pour des solutions de chlorure de Li⁺, NH₄⁺, Na⁺, K⁺ ayant des concentrations comprises entre 1M et 10⁻⁴ M. Les coefficients de sélectivité (Tableau 3.16) montrent que, parmi les cations alcalins, la réponse de l'électrode est maximale pour le cation Li⁺.

Tableau 3.16 Coefficients de sélectivité d'électrode

	Transporteur (1) K _{LiM}	1/K _{LiM}	Transporteur (2) K _{LiM}	1/K _{LiM}
Li ⁺	1,0	1,0	1,0	1,0
H ⁺	4,7	0,2	3,5	0,3
NH ₄ ⁺	3,4 × 10 ⁻¹	3	3,2 × 10 ⁻¹	3
Na ⁺	1,0 × 10 ⁻¹	10	9,9 × 10 ⁻¹	10
K ⁺	2,0 × 10 ⁻²	50	2,9 × 10 ⁻²	35
Rb ⁺	1,4 × 10 ⁻²	72	1,5 × 10 ⁻²	67
Cs ⁺	1,3 × 10 ⁻²	77	1,4 × 10 ⁻²	71
Mg ⁺⁺	1,7 × 10 ⁻³	590	3,5 × 10 ⁻³	286
Ca ⁺⁺	1,4 × 10 ⁻³	715	9,5 × 10 ⁻³	105
Sr ⁺⁺	1,2 × 10 ⁻³	830	1,4 × 10 ⁻³	715
Ba ⁺⁺	1,2 × 10 ⁻³	830	1,6 × 10 ⁻³	625

(D'après J. Krane et coll., *Acta Chem. Scand.* **A36**, 227, 1982.)

Les sélectivités par rapport à NH₄⁺ et Na⁺ sont faibles; elles deviennent plus substantielles pour les cations alcalins plus gros et très bonnes vis-à-vis des cations divalents. L'interférence avec H⁺ n'est gênante qu'en milieu acide. Les macrocycles *1* et *2* sont donc de bons transporteurs de Li⁺.

Ces composés répondent à certains des critères suggérés pour l'élaboration d'un bon transporteur de Li⁺ : a) la substitution des molécules d'eau dans Li(H₂O)_n doit se faire par étapes, les sites d'interaction du ligand remplaçant graduellement les molécules d'eau (259a, page 139); ce processus suppose une assez bonne souplesse conformationnelle, ce qui est le cas avec les composés *1* et *2*, grâce à la présence de trois atomes de carbone entre les hétéroatomes; b) la complexation de Li⁺ induit une contraction du macrocycle afin de favoriser de bonnes interactions entre Li⁺ et les fonctions éther.

Du fait de l'importance de Li⁺ dans le traitement de certaines maladies mentales (259a,b) de nombreux ligands et transporteurs potentiels de ce

cation ont été synthétisés (Fig. 3.112). Ainsi, la dibenzo-[14-O-4] **1** (259c), la benzo-[14-O-4] **2** (259d), la didécalino-[14-O-4] **3** (259e), la benzo-[13-O-4] **4** (259f) sont de bons complexants et extractants du cation lithium.

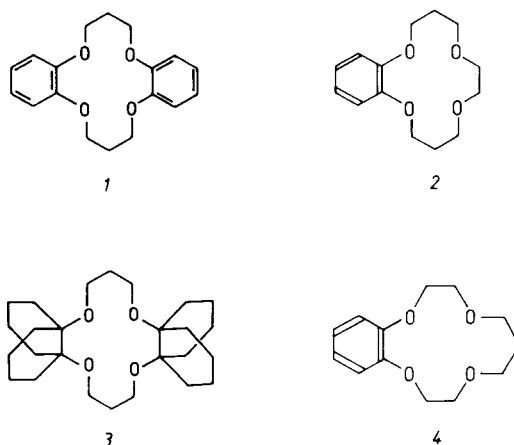


Figure 3.112 Macrocycles complexants du cation Li^+ (259c-f).

f) Effet du milieu

Le solvant a un effet très important à la fois sur la stabilité, la sélectivité, la vitesse d'échange et dans certains cas sur la stoechiométrie.

La constante de stabilité d'un complexe augmente quand le pouvoir solvatant du solvant vis-à-vis du cation diminue. En effet, la formation du complexe est en compétition avec la solvataion du cation (253, 260).

Des exemples d'évolution des constantes de stabilité des complexes en fonction de la composition MeOH : H_2O du solvant sont donnés dans le

Tableau 3.17 Complexation du cation sodium : variation des constantes de stabilité en fonction de la composition du mélange MeOH - H_2O

% en poids de MeOH	Fraction molaire de MeOH	15-O-5		18-O-6	
		K_s	$\log K_s$	K_s	$\log K_s$
0	0	6,2	0,79	63	1,80
20	0,123	30,9	1,49	151	2,18
40	0,273	51,0	1,71	293	2,47
60	0,458	164	2,21	644	2,81
80	0,692	448	2,65	1 759	3,25
90	0,835	926	2,97	5 378	3,73
100	1,000	1 780	3,25	22 580	4,35

(D'après G.W. Gokel et coll., *J. Org. Chem.* **47**, 147, 1982.)

Tableau 3.17 et illustrés dans la figure 3.113. Dans les deux cas lorsqu'on remplace l'eau par le méthanol, les constantes de stabilité augmentent d'environ 300 fois (261, 262).

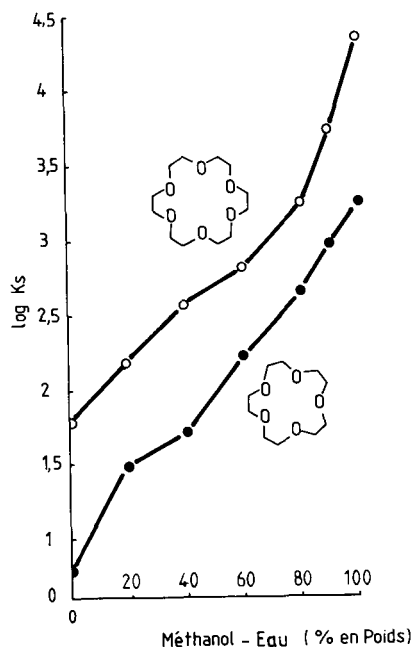


Figure 3.113 Variations de la stabilité des complexes de la 15-couronne-5 et de la 18-couronne-6 avec l'ion Na^+ , en fonction de la proportion de méthanol dans l'eau (261, 262).

Une étude RMN des complexes du sodium avec les éthers-couronnes [15-O-5], benzo- [15-O-5] et [18-O-6], dans l'eau et divers solvants non aqueux, a montré que, dans les réactions de complexation, la capacité du solvant à donner des électrons jouait un rôle beaucoup plus important que la constante diélectrique (263).

La sélectivité augmente généralement avec la stabilité du complexe, mais la taille du cation intervient également (255, 264, 265). Les petits cations sont plus sensibles que les gros à la variation du pouvoir solvatant du solvant. Ainsi, la sélectivité $\text{M}_i^+/\text{M}_j^+$ augmente quand le pouvoir solvatant diminue si le cation M_i^+ est plus petit que M_j^+ , et elle diminue dans le cas contraire.

Avec la diméthyl-3,3 dibenzo- [18-couronne-6] et pour les deux cations K^+ et Na^+ , la sélectivité est en faveur de K^+ dans le méthanol et l'eau, alors qu'elle est en faveur de Na^+ dans le tétrahydrofurane (264a), et dans l'acétonitrile (264b). Ces résultats mettent en évidence l'importance des interactions solvant-cation, et il convient donc de toujours comparer les constantes de stabilité et les sélectivités des complexes dans un même solvant.

g) Contrôle stéréochimique de la stabilité des complexes. Effet de la conformation du macrocycle

Un effet remarquable de la conformation et de la stéréochimie du ligand sur l'aptitude à la complexation, est mis en évidence par la comparaison des constantes de stabilité des complexes de potassium des macrocycles **1** et **2** (Fig. 3.114). Les valeurs sont $K_s \sim 30.000$ pour **1** et inférieure à 10 pour **2** dans le mélange méthanol : eau = 95 :5 (266).

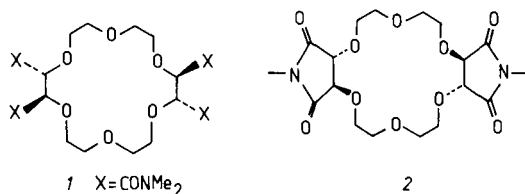


Figure 3.114 Dérivés tétracarboxamide (**1**) et bis-imide (**2**) de la couronne [18-O-6] (266).

La distorsion de la conformation du macrocycle par suite de la présence des deux cycles imide empêche les interactions simultanées de tous les atomes d'oxygène avec le cation. La distorsion du composé **2** est clairement visible dans la figure 3.115b.

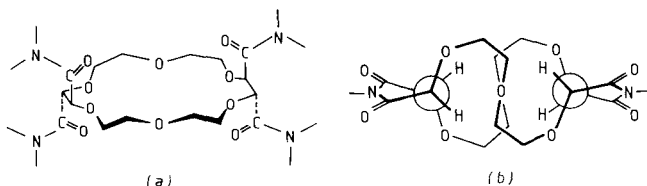


Figure 3.115 Conformation idéalisée des macrocycles **1** et **2** de la figure 3.114 (266).

La conformation du macrocycle détermine la disposition des sites d'interaction, mais aussi la taille et la forme de la cavité, et joue donc un rôle très important dans la stabilité et la sélectivité de la complexation.

h) Effet des groupes latéraux

Dans les macrocycles substitués de type **1** (Fig. 3.114) les groupes latéraux sont en position diaxiale de part et d'autre du plan moyen du cycle (37, 267, 268). Dans ces conditions, la forme de la cavité centrale est conservée, même lorsque les groupes substituants varient et portent des charges. La figure 3.116 donne quelques exemples de substituants R chargés ainsi que l'agencement de ces substituants par rapport au macrocycle.

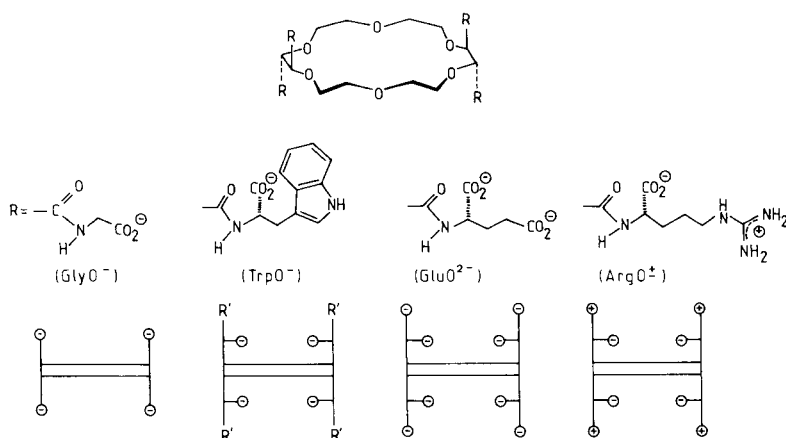


Figure 3.116 Structure de macrocycles portant des groupes latéraux chargés [R'=CH₂-(indolyle-3) (269, 270)].

Les groupes latéraux ont une grande influence sur la stabilité des complexes, comme le montre, dans la figure 3.117, la variation de K_s pour le complexe de potassium dans l'eau, en fonction de la nature de R (269, 270).

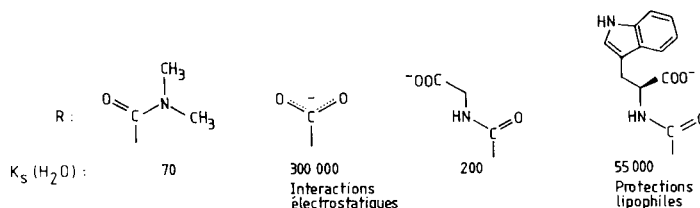


Figure 3.117 Influence de la nature des groupes latéraux du macrocycle tétrasubstitué (voir formule générale figure 3.116) sur la stabilité des complexes formés avec l'ion K⁺ (269, 270).

Ces effets sont dus à divers facteurs.

Les *interactions électrostatiques* prédominent, lorsque celles-ci sont présentes, et conduisent à la séquence suivante en ce qui concerne la nature de la chaîne latérale R : cationique < neutre « anionique. Les constantes de stabilité observées suivant la nature de R sont regroupées dans la figure 3.118.

L'effet le plus prononcé est observé lorsque les groupes anioniques sont directement liés au cycle (R = CO₂⁻); les complexes sont les plus stables de tous ceux obtenus avec les polyéthers macrocycliques; la stabilité du complexe de potassium est environ 4 000 fois plus grande que celle du complexe de potassium de la [18-O-6] (composé 2 de la figure 3.118), et elle

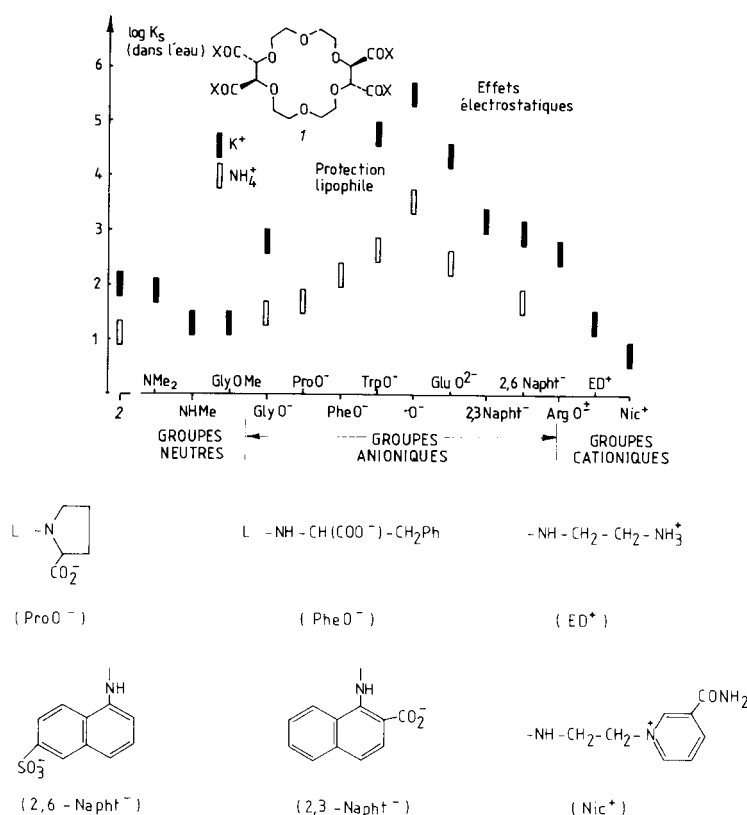


Figure 3.118 Variation de la stabilité des complexes de K^+ et NH_4^+ des macrocycles 1, en fonction de la nature de la chaîne latérale X, en solution aqueuse. Le composé 2 est le macrocycle [18-O-6]. Nous donnons ici les formules développées des substituants qui n'étaient pas fournies dans la figure 3.116 (269, 270).

est comparable à celle des cryptates alcalins les plus stables. Ce macrocycle tétracarboxylate complexe aussi fortement le cation NH_4^+ .

L'intervention de groupes *lipophiles protecteurs* qui gênent la solvation des groupes polaires permet d'expliquer l'augmentation de stabilité remarquable des complexes lorsque les groupes glycinate ($GlyO^-$) sont remplacés par des résidus amino-acide avec des chaînes latérales de plus en plus lipophiles : prolinat ($ProO^-$), phénylalaninat ($PheO^-$), tryptophanat ($TrpO^-$).

L'introduction de groupes lipophiles dans la couronne de type 1 renforce donc les interactions électrostatiques et conduit à des ligands plus efficaces. Les effets constatés sont comparables à ceux qui semblent impliqués dans la

liaison des substrats avec les récepteurs biologiques, et dans les sites actifs contenant des résidus hydrophobes dans les protéines.

Une série de polyéthers macrocycliques portant un groupe acide carboxylique et un seul groupe amide à longue chaîne (Fig. 3.119) a été synthétisée. Ces composés possèdent plusieurs des caractéristiques nécessaires pour être de bons transporteurs de cations à travers une membrane :

- ils contiennent des sites de complexation (fonctions éther de la couronne);
- ils sont lipophiles, de ce fait ils sont solubles, ainsi que leurs complexes, dans le chloroforme;
- la fonction latérale, acide carboxylique, joue un double rôle : en milieu basique elle fournit un site de liaison supplémentaire; elle permet en outre, le transport des cations à l'opposé du gradient de concentration de cations transportés, grâce à la formation d'un contre-courant simultané de protons (voir plus loin) (271).

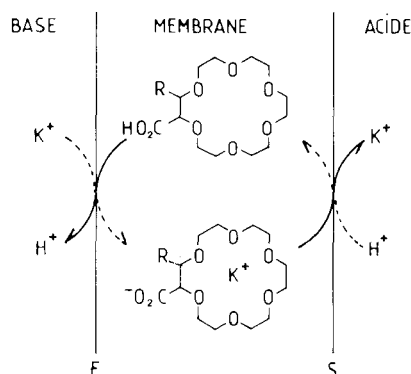
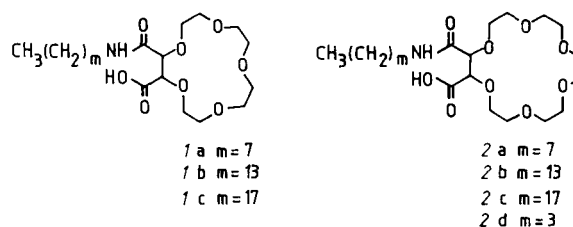
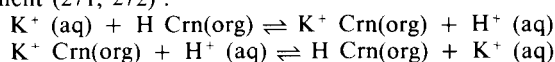


Figure 3.119 Macrocycles [15-O-5] et [18-O-6] possédant une fonction acide et une fonction amide portant une chaîne alkyle; mécanisme du transport de K^+ et du contre-transport de H^+ . Les réactions aux interfaces, à l'entrée (E) et à la sortie (S) sont respectivement (271, 272) :



Les constantes de stabilité des complexes de métaux alcalins formés avec les ligands sous forme protonée LH (acide carboxylique) et déprotonée L (anion carboxylate) ont été déterminées dans le mélange méthanol : eau = 9 : 1 en volumes. Les deux constantes sont définies par les équilibres :

$$K_1 = [\text{LHM}] / [\text{LH}][\text{M}] , K_2 = [\text{LM}] / [\text{L}][\text{M}]$$

Les techniques faisant appel, soit aux électrodes sélectives à cations (ISE), soit aux mesures de pH, ont été utilisées pour les ligands *1a* et *2d* (Tableau 3.18); les deux méthodes conduisent à des résultats très similaires.

Tableau 3.18 Constantes de stabilité de ligands lipophiles portant un groupe acide carboxylique. Solvant : MeOH-H₂O : 90-10

Constantes de stabilité		Na ⁺		K ⁺		Rb ⁺	
		ISE	pH	ISE	pH	ISE	pH
<i>1a</i>	log K ₁	2,7	2,7	2,2	2,1	—	1,8
	log K ₂	3,4	3,4	3,0	2,9	2,6	2,7
<i>2d</i>	log K ₁	3,3	3,1	4,5	4,2	4,0	3,8
	log K ₂	4,4	4,2	5,8	5,5	5,0	4,8

(D'après T.M. Fyles et coll., *Canad. J. Chem.* **59**, 1724, 1981.)

L'introduction d'une charge dans le ligand augmente les stabilités des complexes de sodium et de potassium, d'un facteur de l'ordre de 5 pour la couronne [15-O-5] ($\Delta \log K = 0,7$ avec Na⁺ et 0,8 avec K⁺) et de l'ordre de 20 pour la couronne [18-O-6] ($\Delta \log K = 1,1$ avec Na⁺ et 1,3 avec K⁺). Cependant, les sélectivités ne sont pas sensiblement affectées par l'introduction d'une charge.

$$[15\text{-O-5}] : [\Delta \log K_{(\text{Na}^+/\text{K}^+)} = 0,5 \text{ avec LH et } 0,4 \text{ avec L.}]$$

$$[18\text{-O-6}] : [\Delta \log K_{(\text{K}^+/\text{Na}^+)} = 1,2 \text{ avec LH et } 1,4 \text{ avec L.}]$$

Tous ces ligands lipophiles sont de bons transporteurs de cations alcalins à travers une membrane chloroformique (272). La représentation schématique de la figure 3.119 montre clairement que le transport du cation dans un sens est couplé au contre-transport de H⁺. Les processus aux deux interfaces sont donnés dans la légende de cette figure.

D'autres ligands lipophiles ayant deux fonctions acide sur une couronne [18-O-6] ont été synthétisés en vue du transport de cations divalents (273, 274). Suivant le pH de la solution aqueuse d'entrée, un de ces ligands transporte soit un cation monovalent (pH acide), soit un cation divalent (pH basique) (273).

i) Cas des cations onium

Les polyéthers macrocycliques du type [18-O-6] forment des complexes avec NH_4^+ et les sels d'ammonium primaires R-NH_3^+ (275-278). Avec R-NH_3^+ , la partie chargée est fixée par le ligand, le groupe R étant situé au-dessus du macrocycle; le mode de liaison repose sur les interactions électrostatiques $\text{N-H}^+\cdots\text{O}$ (Fig. 3.120).

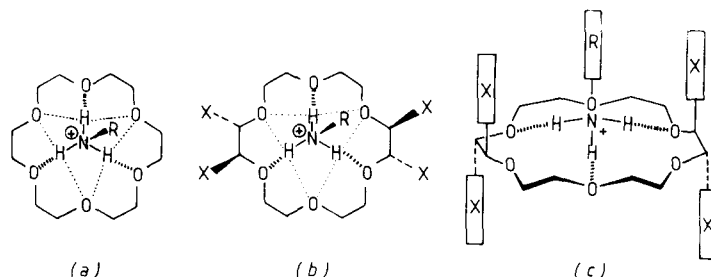


Figure 3.120 Interactions électrostatiques dans les complexes des macrocycles de type [18-O-6] avec les sels d'ammonium primaires RNH_3^+ (275-278).

Dans les complexes formés par les sels RNH_3^+ avec les macrocycles [18-O-6] substitués par des groupes latéraux, les résidus R sont vraisemblablement localisés entre les groupes X (Fig. 3.120c) avec lesquels ils peuvent établir des interactions (270).

Les structures aux rayons X montrent que l'ion ammonium est situé au-dessus du plan moyen des atomes d'oxygène du macrocycle (Fig. 3.121). Cet écart est de 1 Å avec NH_4^+ (278a) et de 0,84 Å avec CH_3NH_3^+ (278b).

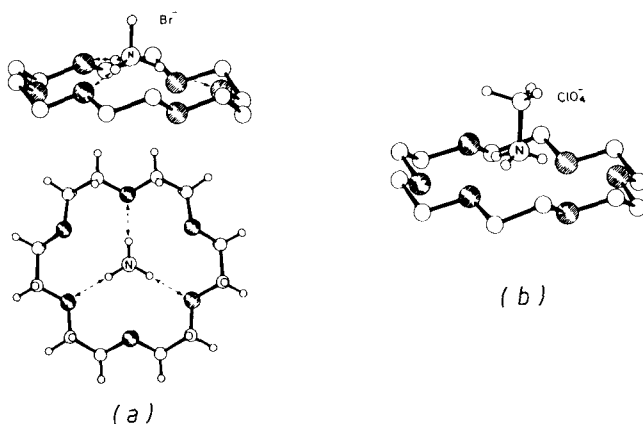


Figure 3.121 Structures des complexes de la couronne [18-O-6] avec le bromure d'ammonium (a) et le perchlorate de méthylammonium (b). [D'après O. Nagano et coll., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **51**, 790, 1978 (278a) et K.N. Trueblood et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 1355, 1982, (278b)].

Cette localisation en dehors du centre de la cavité est très générale avec les cations ammonium (278b).

Les polyéthers macrocycliques de type [27-couronne-9] (Fig. 3.122) complexent les sels de guanidinium (279, 280). La présence de groupes carboxylate dans le composé chiral 2 exalte les propriétés complexantes : la constante de stabilité du complexe en solution aqueuse est de l'ordre de $9\,000\text{ l.mol}^{-1}$ alors que celle de 3 est trop faible pour être mesurée (269, 280a).

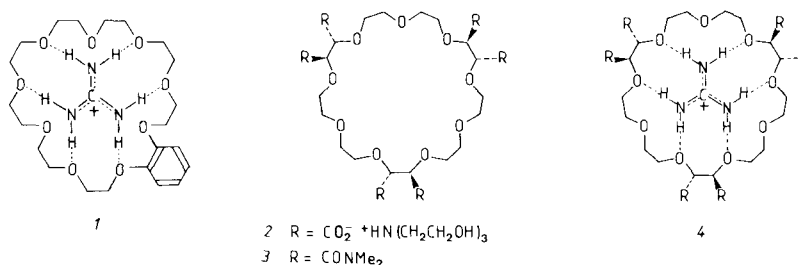


Figure 3.122 Polyéthers macrocycliques de type [27-O-9] et exemples de complexes avec un sel de guanidinium (279, 280).

Pour les sels de guanidinium substitués les constantes de stabilité décroissent très vite avec le degré de substitution : 450, 150, < 10 l.mol^{-1} respectivement pour les sels de méthyl-, éthyl-, tétraméthyl-guanidinium (280a).

La structure aux rayons X du complexe 1 a confirmé la bonne complémentarité récepteur-substrat et le réseau de liaisons hydrogène décrit dans la figure 3.122 (280b).

j) Introduction de sites de liaison différents de l'oxygène

Remplacement de l'oxygène par l'azote. La stabilité des complexes de potassium diminue fortement par suite de la substitution de l'oxygène par l'azote (253). Pour chaque site azoté NH introduit, la constante de stabilité diminue d'un facteur voisin de 100 (253) (Tableau 3.19).

Cependant, lorsque l'azote est substitué par des groupes alkyle, la diminution de stabilité est beaucoup plus faible : elle est seulement d'un facteur 6 lorsque deux atomes d'oxygène de la [18-couronne-6] sont remplacés par deux groupes NMe, et d'un facteur d'environ 8 lorsqu'un oxygène de la dibenzo [18-couronne-6] est remplacé par un N- $n\text{C}_8\text{H}_{17}$ (265, 253).

La présence des atomes d'azote entraîne une solvation plus forte du macrocycle par liaisons hydrogène avec le solvant protique, et par conséquent une déstabilisation relative du complexe de potassium. De plus, les groupes NH forment des liaisons hydrogène internes avec les atomes d'oxygène du cycle qu'il faut rompre pour former le complexe. La différence de stabilité entre les ligands $\text{O}_4(\text{NMe})_2$ et $\text{O}_4(\text{NH})_2$, $\log K_s = 5,3 - 2,0 = 3,3$ représente

Tableau 3.19 Effet de la substitution de l'oxygène par l'azote ou le soufre sur les constantes de stabilité des dérivés de la 18-couronne-6

Type	Polyéther ^{a)}		Log K'	
	A	B	K ⁺ dans le méthanol	Ag ⁺ dans l'eau
1	O	O	6,10	1,60
1	NMe	NMe	5,30	
2	O	O	5,00	
2	NR ^{b)}	O	4,10	3,3
1	NH	O	3,90	
2	NH	O	3,20	
1	NH	NH	2,04	7,8
2	NH	NH	1,63	
1	S	S	1,15	4,34

a) Type 1 = A(CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂)₃B;Type 2 = A[CH₂CH₂O(o-C₆H₄)OCH₂CH₂]₂B;b) R = n-C₈H₁₇(D'après H.K. Frensdorf, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 600, 1971.)

l'énergie nécessaire pour rompre 4 liaisons NH --- O, soit 4 kcal/mole, ou 1 kcal/mole par liaison hydrogène considérée.

Remplacement de l'oxygène par le soufre. Le remplacement de deux atomes d'oxygène par deux atomes de soufre dans la [18-couronne-6] diminue la constante de stabilité du complexe de potassium d'un facteur 10⁵ (Tableau 3.19) (253, 254).

Cette forte diminution s'explique surtout par la faible affinité de S (donneur mou) pour K⁺ (cation dur); à cela s'ajoutent des modifications de la taille de la cavité, et un important changement de conformation du macrocycle, les atomes de soufre ayant une tendance marquée à s'orienter vers l'extérieur du cycle (281) (voir par exemple la figure 1.49 donnant la structure du dérivé mono-thia du macrocycle [18-couronne-6]).

En revanche, dans le cas du cation argent, on observe un ordre différent de stabilité des complexes en fonction de la nature des sites : O₆ < O₄S₂ < O₄(NH)₂ (log K_s est respectivement égal à 1,6, 4,3 et 7,8). Dans ce cas, les interactions électrostatiques ne sont pas prédominantes, par suite du caractère covalent appréciable des liaisons Ag⁺ --- N et Ag⁺ --- S (253).

Cette différence de comportement entre les cations peut être appliquée à leur extraction sélective.

k) Photocontrôle de l'extraction et du transport ionique par couplage de la complexation et de l'irradiation

Shinkai et coll., (282) ont cherché à contrôler par la lumière le transport des ions, en utilisant un ligand dont les propriétés complexantes pouvaient être changées par irradiation (Fig. 3.123). Ils ont synthétisé un bis(éther-couronne) dont la photo-irradiation provoque l'isomérisation de la forme

trans en forme *cis*, en espérant que la forme *cis* complexerait plus efficacement les gros cations alcalins que la forme *trans*.

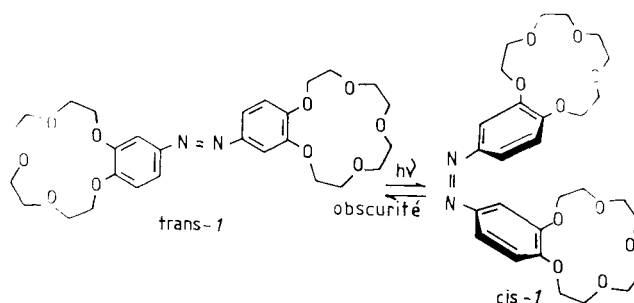


Figure 3.123 Photoisomérisation d'un azo-bis(éther-couronne) (282).

Ces espérances ont été effectivement concrétisées. L'extraction, en présence de ce ligand, des sels alcalins de l'orange de méthyle de l'eau à l'*o*-dichlorobenzène, a montré que l'isomère *trans-1* extrait 5,6 fois plus d'ions Na^+ que le *cis-1*, alors que celui-ci extrait 42,5 fois plus d'ions K^+ que le *trans-1* (Tableau 3.20).

Tableau 3.20 Extraction de cations alcalins (en % d'extraction)

<i>I</i>	Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+
<i>Trans-1</i>	29,6	1,3	29,3	24,1
<i>I</i> photo-irradié.....	17,1	29,0	49,6	29,9
<i>cis-1</i> ^{a)}	5,3	55,2	68,8	36,2

a) Valeur calculée à partir de la composition de l'état photostationnaire

$$cis\ I/trans\ I = 51,4/48,6 :$$

$$Ext_{cis-I} = (Ext_{photo-I} - 0,486\ Ext_{trans-I})/0,514$$

(D'après S. Shinkai et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 111, 1981.)

La sélectivité, exprimée par le rapport *trans/cis* d'extractibilité (Ext.) pour Na^+ par rapport à K^+ est de 238. Les cations Rb^+ et Cs^+ sont aussi extraits plus efficacement par le composé *cis-1*, mais la sélectivité est moins élevée.

Le cation Na^+ est extrait avec une stoechiométrie cation : couronne = 1 : 1, soit $2Na^+$ par ligand bis- (éther-couronne). Les cations plus gros sont extraits sous la forme cation : couronne = 1 : 2, soit un cation par ligand (complexe de type sandwich). Ces associations cation : couronne = 1 : 1 ou 1 : 2 sont totalement conformes aux constatations faites avec des éthers-couronnes simples (voir plus haut le tableau 3.11).

La vitesse de transport des cations à travers une membrane est aussi affectée par l'irradiation du ligand *I*; cependant la nature de l'anion associé au cation joue un grand rôle (282).

1) Propriétés complexantes des sphérants

Nous avons évoqué dans la première partie la synthèse et quelques propriétés de ces composés (cf. 1^{ère} partie § 3.4.4.f).

Les sphérants sont des ligands macrocycliques qui possèdent la particularité de présenter la même organisation conformationnelle que celle de leurs complexes (283a-c).

Le composé **1** (Fig. 3.124a) est l'archétype de la famille des sphérants; la complexation de Li^+ se fait sans modification notable de la conformation du macrocycle (Fig. 3.124b).

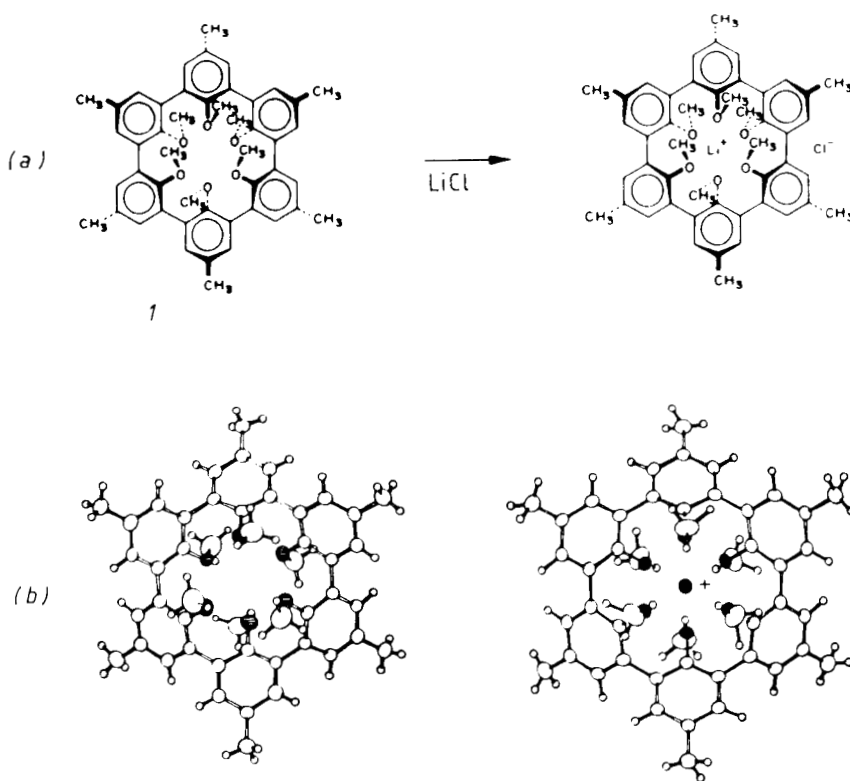


Figure 3.124 Structures du sphérant **1** et de son complexe avec le cation Li^+ . [D'après D.J. Cram, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **25**, 1039, 1986, (283c)].

Depuis la description du premier sphérant **1**, en 1979, par Cram et coll., des dizaines de composés sont venues grossir cette classe de produits.

Nous commenterons brièvement les propriétés complexantes de quatre sphérants et les comparerons aux cryptants **5** et **6** (Fig. 3.125).

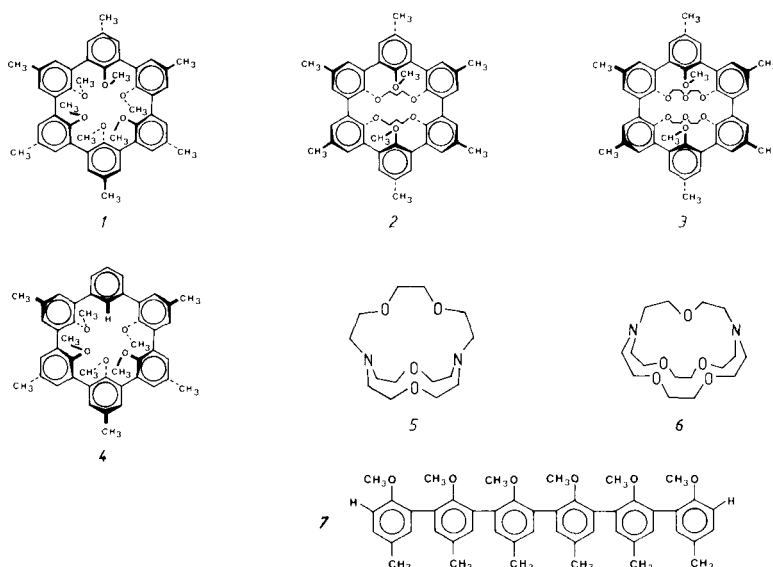
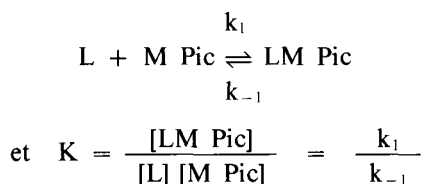


Figure 3.125 Structures de quelques représentants (1 - 4) de la famille des sphérants.

La détermination des constantes de stabilité des complexes des sphérants est délicate pour diverses raisons : a) la solubilité des sphérants est limitée à quelques solvants; b) les constantes de stabilité très fortes empêchent l'utilisation des électrodes sélectives à cations; c) l'absence de site acido-basique élimine les méthodes pH-métriques.

Diverses méthodes ont été utilisées (extraction, mesures de k_1 et k_{-1}).

La méthode d'extraction repose sur l'étude de la distribution entre D_2O et $CDCl_3$ du picrate métallique M^+Pic^- ($M^+ = Li^+, Na^+ \dots$; Pic^- = picrate) en l'absence et en présence d'un ligand (283d) d'où l'équilibre :



Par spectroscopie UV ou RMN, les concentrations des espèces peuvent être déterminées et la constante d'équilibre K calculée. Dans certains cas cette constante est aussi accessible par les mesures de k_1 et k_{-1} (dans $CDCl_3$ saturé par D_2O pour que les résultats puissent être comparés à ceux obtenus par la méthode extractive). Les constantes d'équilibres K et les constantes cinétiques k_1 et k_{-1} pour les complexes des composés de la figure 3.125 sont regroupés dans le tableau 3.21.

Tableau 3.21 Constantes de stabilité des sphérants.
Constantes de vitesse de complexation et de décomplexation.
(Solvant : CDCl_3 saturé par D_2O ; $t = 25^\circ\text{C}$)

		1	2	3	4	5	6	7
Li^+	(a) K	$> 7,10^{16}$	$2,10^{12}$	$4,4.10^{11}$	$4,1.10^7$	$1,7.10^{12}$	—	$< 2,5.10^4$
	(b) k_1	$7,5.10^4$	$3,8.10^5$	3.10^5	—	$4,8.10^5$ (d)	—	—
	(c) k_{-1}	$< 10^{-12}$	$1,9.10^{-7}$	$6,7.10^{-7}$	—	$4,4.10^{-3}$ (d)	—	—
Na^+	K	$1,2.10^{14}$	$5,5.10^9$	$5,4.10^{13}$	$6,8.10^4$	—	$9,0.10^{11}$	$< 2,5.10^4$
	k_1	$4,1.10^5$	$1,2.10^6$	$8,6.10^4$	—	—	$1,7.10^8$ (d)	—
	k_{-1}	$3,4.10^{-9}$	$2,2.10^{-4}$	$1,6.10^{-9}$	—	—	$2,35.10^{-2}$ (d)	—

(a) K en l.mole^{-1} ; (b) k_1 en $\text{l.mol}^{-1}.\text{sec}^{-1}$; (c) k_{-1} en sec^{-1} ; (d) mesures effectuées dans le méthanol (283e).

(D'après D.J. Cram et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3657, 1985.)

Le composé **1** forme des complexes extrêmement stables avec Li^+ et Na^+ . Le complexe (**1**, Li^+) est environ 5.10^4 fois plus stable que le complexe du cryptant sélectif pour Li^+ (**5**) et (**1**, Na^+) environ 10^2 fois plus stable que le complexe du cryptant sélectif pour Na^+ (**6**).

Le sphérant **2** est légèrement plus petit que **1** : — la diminution de K pour (**2**, Li^+) s'explique par une moins bonne distribution des sites d'interaction, — la diminution de la taille de la cavité se répercute fortement sur la constante de stabilité avec Na^+ .

Le sphérant **3** a une cavité plus grande d'où une meilleure complexation de Na^+ que de Li^+ .

Les différences subtiles entre les sphérants **1**, **2**, **3**, entraînent de notables variations de la sélectivité Li^+/Na^+ (600 avec **1**; ~ 360 pour **2**; $1/120$ pour **3**). Ces ligands sont très spécifiques pour Li^+ et Na^+ ; d'autres cations tels que K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} ne forment pas de complexes détectables par la méthode de détermination utilisée. Il s'ensuit que, pour **1** par exemple, la sélectivité Na^+/K^+ est estimée supérieure à 10^{10} .

Notons enfin que l'absence d'un seul groupe OCH_3 dans le sphérant **1** (composé **4**) affecte énormément le pouvoir complexant du ligand correspondant : une diminution d'environ 10^{10} est observée tant pour Li^+ que pour Na^+ .

La comparaison du sphérant **1** à son analogue ouvert **7** révèle de façon magistrale que, du point de vue de la complexation, l'effort synthétique accompli pour obtenir **1** est payant. Les stabilités des complexes de **1** avec

Li^+ et Na^+ sont respectivement environ 10^{12} et 10^{10} fois plus grandes que celles observées avec **7**. Ces différences illustrent bien l'influence de la préorganisation du ligand, concept sur lequel Cram a particulièrement mis l'accent (283c); les mêmes préoccupations ont évidemment guidé l'élaboration des cryptants (162). Le composé ouvert **7** possède, du fait des rotations aisées autour des liaisons Ar-Ar et $\text{CH}_3\text{O-Ar}$ de multiples possibilités conformationnelles (plus de mille selon Cram). La conformation assurant un entourage octaédrique du cation à complexer est donc hautement improbable et énergétiquement difficilement accessible (déformation des angles, répulsions intra-ligand). Plus faciles à atteindre sont des conformations assurant une bonne disposition de deux ou trois sites de complexation, mais le type d'interaction qui en résulte est évidemment peu efficace d'où une stabilité faible des complexes ($< 2,5 \cdot 10^4$). Il faut ajouter que la conformation ouverte de **7** permet une solvation importante des groupes OCH_3 ; dans le bilan global, cette solvation a une contribution négative au processus de complexation.

Contrairement au composé **7** le sphérant **1** est hautement structuré, et sa mobilité conformationnelle est très limitée; à l'état libre la cavité est déjà présente et de dimension bien adaptée aux cations Li^+ et Na^+ à complexer; les sites OCH_3 ne sont pas solvatés; les répulsions intra-ligand existent et ne se développeront donc pas lors de la complexation. Toutes ces caractéristiques expliquent les propriétés complexantes exceptionnelles de ce composé et de ses analogues.

Les constantes cinétiques k_1 et k_{-1} méritent un commentaire. Pour la majorité des sphérants étudiés (Tableau 3.21 et aussi ceux de la référence 283d) les constantes de vitesse de complexation k_1 se situent dans un intervalle étroit (de $7,5 \cdot 10^4$ à $1,2 \cdot 10^6 \text{ l.mol}^{-1}.\text{sec}^{-1}$). Il n'en est pas de même pour les constantes de vitesse de décomplexation k_{-1} qui couvrent une gamme allant de 10^{-4} à $10^{-12} \text{ sec}^{-1}$. Il ressort de ces constatations que les constantes d'équilibre K sont essentiellement gouvernées par les constantes de vitesse de dissociation k_{-1} des complexes. En conséquence la courbe $\log k_{-1}$ en fonction de $\log K$, obtenue à partir des constantes mesurées pour divers sphérants, est proche d'une droite (283d).

L'analyse des processus de complexation et de décomplexation permet d'expliquer les valeurs de k_1 et k_{-1} . Lors de la complexation, le cation solvaté s'approche du ligand qui lui présente une zone essentiellement lipophile (les atomes d'oxygène étant tournés vers le centre de la cavité); le cation doit donc franchir cette barrière lipophile et se désolvater avant de pénétrer dans la cavité. Lors de ces phases d'approche et de franchissement de la barrière lipophile, la nature et la disposition des sites de liaison à l'intérieur de la cavité ne jouent pas un grand rôle, ce qui explique que k_1 soit relativement constant quel que soit le sphérant considéré. Il en va tout autrement lors de la décomplexation; si la cavité est bien adaptée au cation, si les sites d'interaction sont bien disposés (donc fortement liants) il est évident que le cation aura de grandes difficultés à franchir la barrière lipophile menant vers l'extérieur, d'autant plus que celle-ci limite fortement la participation du solvant au processus de décomplexation. On comprend donc aisément les

grandes différences de k_{-1} et pourquoi K est contrôlée par la dissociation du complexe.

m) Stabilité des complexes formés par les macrocycles naturels

Les constantes de stabilité de quelques antibiotiques naturels sont regroupées dans le tableau 3.22. Les trois premiers composés (nonactine, monactine, valinomycine) présentent une forte sélectivité K^+/Na^+ , surtout la valinomycine ($\sim 10^4$).

Tableau 3.22 Constantes de stabilité des complexes de macrocycles naturels. Comparaison avec des couronnes [18-O-6]. (Solvant : MeOH)

Ligands	Log K_s						
	Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Ba^{2+}
Nonactine ^(a)	2,43	3,70	3,62	2,97	—	—	1,72
Monactine ^(a)	2,62	4,15	3,62	3,15	—	—	2,15
Valinomycine ^(b)	0,67	4,90	5,26	4,41	2,70	2,23	3,34
Enniatine B ^(b)	2,41	2,92	2,74	2,34	2,95	2,65	2,93
[18-O-6] ^(b)	4,32	6,10	5,35	4,79	3,90	> 5,5	7,04
B [18-O-6] ^(b)	4,03	5,27	4,62	3,66	3,50	4,92	5,35
DB [18-O-6] ^(b)	4,36	5,00	4,23	3,55	—	3,55	4,28

- Température de mesure : (a) = 30°C; (b) = 25°C.
- Les constantes de stabilité de ce tableau proviennent de deux revues citées dans la référence (284).
- Les formules des quatre antibiotiques sont données dans les figures 2.5 et 2.32.

Avec les cations plus gros, Rb^+ et Cs^+ , ces ligands forment des complexes dont les stabilités sont proches de celles observées avec K^+ (les sélectivités K^+/Rb^+ et K^+/Cs^+ sont donc faibles).

Ces trois antibiotiques se caractérisent par la grande taille du macrocycle (32 atomes dans le cycle pour les nactines, 36 pour la valinomycine); les structures aux rayons X des complexes (Fig. 2.11-2.12, 2.34-2.35) montrent que le ligand s'enroule autour du cation. Cet agencement permet d'expliquer la très forte sélectivité K^+/Na^+ de ces antibiotiques ainsi que leurs faibles sélectivités K^+/Rb^+ et K^+/Cs^+ .

Pour complexer efficacement le cation Na^+ (c'est-à-dire atteindre des distances $Na^+ \cdots O$ optimales pour de bonnes interactions, et ceci avec tous les sites donneurs) le ligand doit se contracter très fortement; ce processus est limité par des facteurs stériques, ce qui entraîne une faible complexation de Na^+ . Pour complexer les cations plus gros (Rb^+ , Cs^+) le ligand doit s'ouvrir légèrement; cette opération n'entraîne aucune gêne stérique importante, ce qui explique que les constantes de stabilité restent fortes avec ces cations. (voir la discussion sur les structures des complexes de nactines page 244). En ce qui concerne les sélectivités, il est utile de noter que, dans

les systèmes biologiques, seule la sélectivité K^+/Na^+ est importante car les cations Rb^+ et Cs^+ ne sont présents dans la nature qu'à des concentrations très faibles et, de ce fait, n'interfèrent pas avec K^+ ; les faibles sélectivités K^+/Rb^+ et K^+/Cs^+ sont donc sans conséquences pratiques.

L'enniatine B (cycle à 18 atomes) forme des complexes relativement peu stables et aucune sélectivité notable n'est observée. Les propriétés de cet antibiotique se rapprochent (avec des stabilités cependant plus faibles) des couronnes [18-O-6].

Une autre particularité est à relever avec les trois premiers antibiotiques : ils manifestent tous une forte sélectivité K^+/Ba^{2+} . Ceci n'est le cas ni pour l'enniatine B ni pour les couronnes [18-O-6], qui forment des complexes de stabilités comparables avec K^+ et Ba^{2+} . Les facteurs qui contrôlent la sélectivité M^+/M^{2+} seront discutés plus loin.

3.3.5 Stabilité et sélectivité des cryptates, complexes macrobicycliques

a) Ligands diaza-polyoxa-macrobicycliques : cryptates de cations alcalins et alcalino-terreux.

Les constantes de stabilité des cryptates ont été déterminées dans l'eau et le mélange MeOH : H_2O (95 : 5) à l'aide d'une méthode pH-métrique, et, dans le méthanol, au moyen d'électrodes sélectives à cations (Tableau 3.23).

Les cryptates des cations alcalins sont parmi les complexes les plus stables connus (162, 163, 265, 269).

Tableau 3.23 Constantes de stabilité de cryptates ($\log K_s$. Solvant : H_2O)

Ligand	Rayon de la cavité (Å)	Rayon ionique (Å)							
		Li^+	Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Ba^{2+}
		0,60	0,95	1,33	1,48	1,69	0,99	1,13	1,35
[1.1.1]	0,5	2,2	—	—	—	—	—	—	—
[2.1.1]	0,8	5,5	3,2	< 2	< 2	< 2	2,5	< 2	< 2
[2.2.1]	1,1	2,5	5,40	3,95	2,55	< 2	6,95	7,35	6,30
[2.2.2]	1,4	< 2	3,9	5,4	4,35	< 2	4,4	8,0	9,5
[3.2.2]	1,8	< 2	1,65	2,2	2,05	2,0	2,0	3,4	6,0
[3.3.2]	2,1	< 2	< 2	< 2	< 0,7	< 2	2,0	2,0	3,65
[3.3.3]	2,4	< 2	< 2	< 2	< 0,5	< 2	< 2	< 2	—

(D'après J.M. Lehn, *Structure and Bonding*, **16**, 1, 1973.)

Ces fortes stabilités peuvent être attribuées aux facteurs suivants :

- maintien de la structure du ligand,
- obstacle à la solvation du cation,
- préarrangement partiel des sites de liaison.

Les plus fortes stabilités sont observées pour les cryptates $[\text{Li}^+ \subset 2.1.1]$ $[\text{Na}^+ \subset 2.2.1]$ et $[\text{K}^+ \subset 2.2.2]$, ce qui correspond à chaque fois à une complémentarité des tailles de la cavité et du cation.

Les ligands de type rigide comme les [2.1.1], [2.2.1] et [2.2.2] présentent un *pic de sélectivité* pour le cation le mieux adapté, alors que les ligands plus flexibles comme le [3.2.2] et les cryptants plus grands ont une *sélectivité en plateau*. Dans ce dernier cas, la discrimination est bonne entre Na^+ et K^+ , mais la stabilité est à peu près la même avec K^+ , Rb^+ , Cs^+ . Les deux types de sélectivité sont bien visibles dans la figure 3.126.

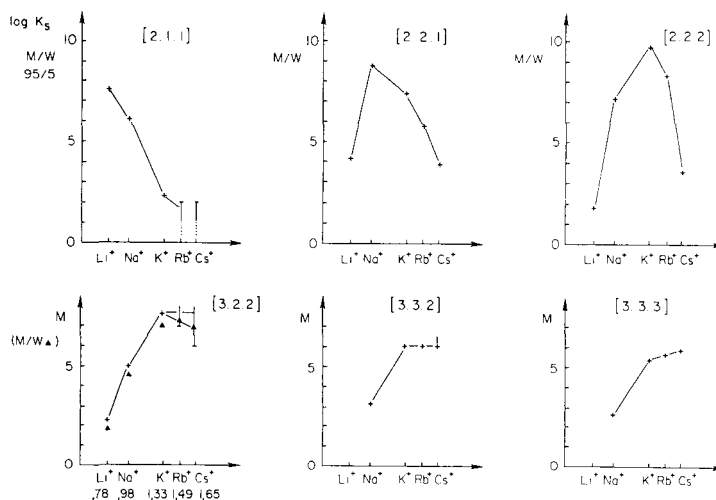


Figure 3.126 Constantes de stabilité des cryptates des cations alcalins (solvant : méthanol/eau 95/5 : M/W ou méthanol : M) (162, 163, 265, 269).

Le phénomène de sélectivité en plateau est analogue à celui des complexes des antibiotiques macrocycliques et des récepteurs membranaires.

Ce type de sélectivité est, comme nous l'avons vu, suffisant pour les systèmes biologiques car la seule discrimination nécessaire est Na^+/K^+ , ces deux cations alcalins étant les seuls abondants dans la nature. Cette sélectivité est facilement accessible pour diverses raisons :

- ces deux cations présentent une grande différence de rayon ionique (0,35 Å);
- une complexation suffisante de K^+ peut être obtenue avec une cavité polaire non chargée, de structure peptidique par exemple, peu rigide et assez grande pour K^+ , qui résistera beaucoup mieux à une contraction pour s'adapter à Na^+ , qu'à une expansion pour complexer Rb^+ et Cs^+ , peu abondants;
- la solvation joue aussi un rôle déterminant, le cation sodium dont l'enthalpie libre de solvation est plus grande que celle de K^+

(d'environ 18 kcal.mol^{-1}) est beaucoup plus difficile à désolvater que K^+ par un ligand non chargé.

La forte sélectivité des cryptants rigides vis-à-vis des cations volumineux résulte de leur structure plus connectée et d'ordre cyclique plus élevé que les récepteurs biologiques.

L'organisation du ligand est la pierre angulaire de la chimie de la reconnaissance moléculaire. Nous en avons vu les résultats spectaculaires dans les sphérants (voir figure 3.125 les composés 1 et 7); nous avons évoqué l'*effet macrocyclique* que nous rappelons dans la figure 3.127. Dans les cryptants, un effet analogue existe : les composés 3 et 4 (Fig. 3.127) possèdent le même nombre de sites d'interactions, mais dans 3 une des branches n'est pas connectée, ce qui entraîne pour ce composé une diminution de stabilité d'un facteur de l'ordre de 10^5 par rapport au cryptant 4.

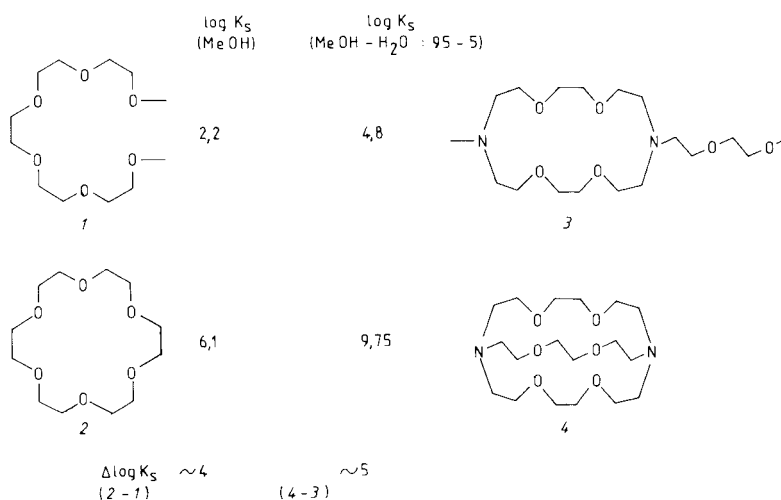


Figure 3.127 Effets macrocyclique et macrobicyclique (ou effet cryptate) (265).

L'augmentation de stabilité qui se manifeste en passant de 3 à 4 est l'expression de l'*effet macrobicyclique* ou *effet cryptate* (265).

b) Ligands polyaza-polyoxa-macrobicycliques : Cryptates de cations de transition et de cations toxiques lourds

Stabilité des complexes. Les complexes des cryptants [2.2.2], [2.2.1] et [2.1.1] avec les métaux de transition sont relativement peu stables, mais ils sont très stables avec les cations lourds tels que Pb^{2+} et Cd^{2+} (163, 265, 285).

Alors que les cations « durs » alcalins et alcalino-terreux sont fortement liés aux sites polaires et riches en électrons, les sites azotés et soufrés, plus « mous », favorisent la liaison avec les cations des métaux de transition et

du groupe B. Une série de cryptants a été synthétisée dans lesquels un certain nombre d'atomes d'oxygène des cryptants [2.2.2] et [2.1.1] sont remplacés par des atomes d'azote (Fig. 3.128), et leurs propriétés complexantes ont été examinées (286).

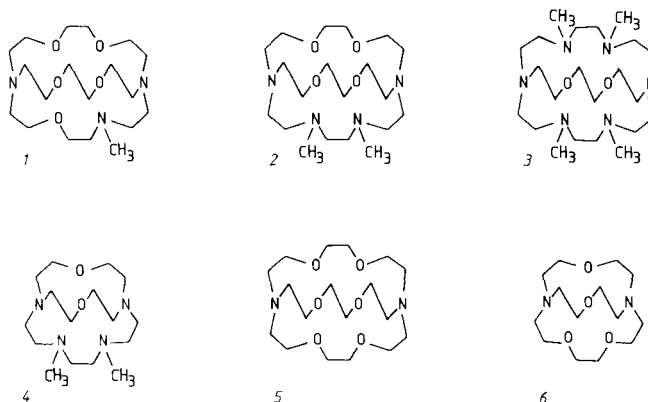


Figure 3.128 Macrocycliques analogues aux cryptants [2.2.2] et [2.2.1] dans lesquels certains atomes d'oxygène ont été remplacés par des atomes d'azote (286).

Les constantes de stabilité des complexes de métaux alcalins et alcalino-terreux des ligands 1 à 4 sont inférieures à celles des complexes correspondants des cryptants 5 et 6. Dans la série des cryptants dérivés du [2.2.2] les stabilités des complexes décroissent très rapidement (Fig. 3.129), tout particulièrement dans le cas du composé 3.

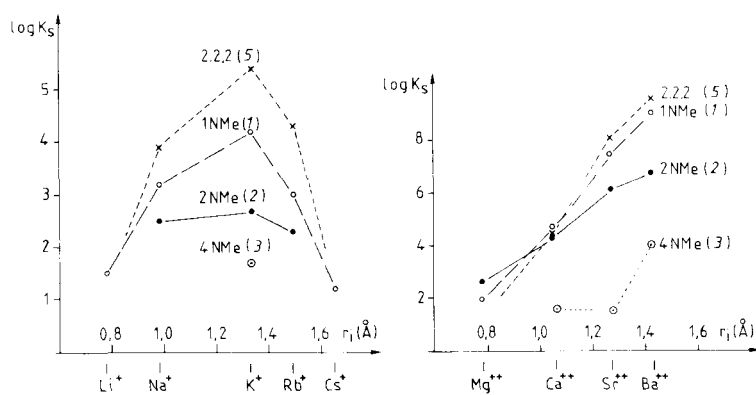


Figure 3.129 Variation des constantes de stabilité des cryptates des cations alcalins et alcalino-terreux suivant le nombre d'atomes d'azote dans les chaînes. Avec le macrobicyclic 4NMe (3) les complexes avec Na⁺ et Rb⁺ ont des stabilités trop faibles pour être mesurées (286).

Les cations des métaux de transition forment les complexes les plus stables avec le tétraaza-cryptant **4** analogue du [2.1.1]; les dérivés polyaza **1** - **3** du [2.2.2] dont les cavités sont trop grandes donnent des complexes moins stables avec ces cations.

Dans le cas des complexes des métaux de transition et des métaux lourds, la stabilité est liée au nombre d'atomes d'azote et à la taille de la cavité : elle augmente avec le nombre de sites azotés, les effets du premier ou des deux premiers sites introduits étant les plus importants; les petits cations Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} forment des complexes nettement plus stables avec le ligand **4** qui a une petite cavité qu'avec les ligands **1** à **3** dont les cavités sont trop grandes. Les ligands **1** - **4** forment tous des complexes très stables avec les cations lourds Cd^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} (Fig. 3.130).

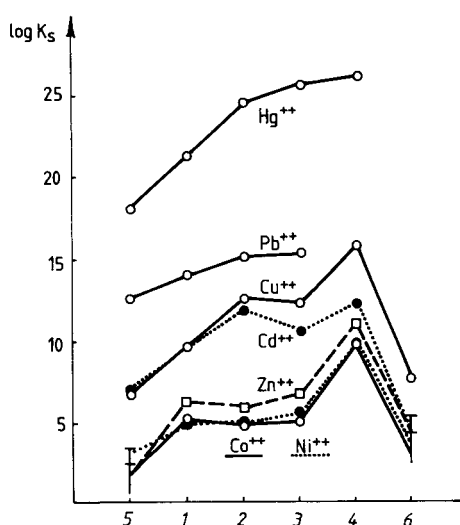


Figure 3.130 Constantes de stabilité pour les complexes formés par les cryptants **1** à **6** avec les cations Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} et Hg^{2+} (286).

Sélectivité de la complexation. Les sélectivités évoquées jusqu'ici concernent principalement les cryptates d'une même famille de cations (alcalins, alcalino-terreux, de transition). En vue de diverses applications, il est intéressant de comparer les sélectivités entre cations de familles différentes, et d'apprécier l'influence de la structure du ligand sur ce type de discrimination.

La sélectivité de la complexation, cations « mous »/cations « durs » augmente avec le nombre de sites azotés dans les ligands; quelques exemples permettent de chiffrer cette évolution (286).

Sélectivité thallium/potassium. Dans l'étude d'un certain nombre de systèmes biologiques, K^{+} a été remplacé par Tl^{+} qui est habituellement lié plus énergiquement et constitue une sonde très utile pour les spectroscopies UV

et RMN. En outre, Ti^+ est très toxique et sa complexation spécifique présente beaucoup d'intérêt. Les sélectivités de complexation Ti^+/K^+ sont respectivement de 130, 630, 250 et 8 pour les ligands 1, 2, 3 et 5 (voir Fig. 3.128). La transformation de 5 en 2 par introduction de 2 sites N-CH_3 augmente donc la sélectivité d'un facteur voisin de 80.

Sélectivité cadmium/zinc et cadmium/calcium. Le développement industriel entraîne une grande utilisation et une importante dissémination de métaux lourds très toxiques (plomb, mercure, cadmium, etc) d'où des intoxications aiguës ou chroniques, et la nécessité de disposer d'un arsenal de médicaments adéquats. Le principal inconvénient des agents chélatants utilisés actuellement en *chélothérapie* contre les empoisonnements au cadmium, au plomb et au mercure (acide éthylènediaminetétracétique, D-pénicillamine, dimercapto-2,3 propanol-1) est leur faible sélectivité. Cet aspect devrait pouvoir être grandement amélioré par l'utilisation de ligands plus spécifiques comme les cryptants par exemple; en effet, une règle impérative est à prendre en considération : les composés intéressants pour le traitement des empoisonnements par les métaux lourds doivent complexer très fortement Cd^{2+} , Hg^{2+} et Pb^{2+} , et beaucoup moins les cations biologiquement importants, Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , pour éviter de « laver » l'organisme et d'éliminer ces précieux cations.

Nous illustrons cette démarche avec le cadmium. Le cation Cd^{2+} est beaucoup plus gros que Zn^{2+} mais de la même taille que Ca^{2+} . D'autre part, Cd^{2+} et Zn^{2+} préfèrent les sites azotés aux sites oxygénés, ce qui n'est pas le cas de Ca^{2+} . Ainsi, le cryptant le plus efficace devrait avoir une cavité trop grande pour Zn^{2+} , et assez de sites azotés pour favoriser fortement Cd^{2+} par rapport à Ca^{2+} .

Les ligands 2 et 3 (Figs. 3.128, 3.130) présentent les caractéristiques nécessaires et manifestent effectivement des sélectivités très élevées, respectivement 10^6 et 10^4 pour $\text{Cd}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$, 10^8 et 10^9 pour $\text{Cd}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ (286).

c) Cryptants lipophiles. Contrôle de la sélectivité M^{2+}/M^+

Comme nous l'avons déjà signalé (voir Tableau 3.22), la grande majorité des macrocycles ionophores naturels complexent plus fortement K^+ que Ba^{2+} (la comparaison des stabilités des complexes de ces deux cations est légitime car leurs rayons ioniques sont très voisins, 1,33 Å et 1,35 Å). Une étude très détaillée de Simon et coll. a mis en relief le rôle de la lipophilie de ces antibiotiques dans le contrôle de la sélectivité M^{2+}/M^+ (287a).

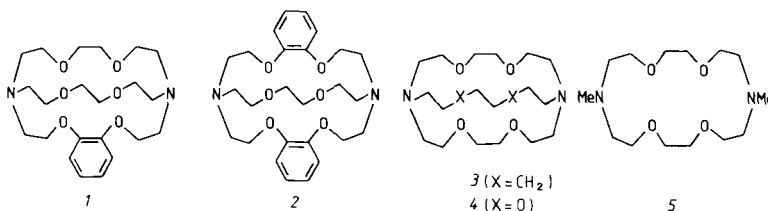


Figure 3.131 Cryptants lipophiles (1 - 3) (287c).

Les cryptants lipophiles 1 à 3 (Fig. 3.131) permettent, à l'aide de ligands synthétiques, d'étayer ces conclusions (dans certaines limites comme nous le préciserons plus loin).

Notons que la lipophilie du ligand et de ses complexes joue un rôle très important, notamment pour le transfert des cations à travers les membranes lipidiques. La lipophilie d'un ligand peut être estimée par les incréments de lipophilie de Hansch (287b). La constante hydrophobe π_X pour un substituant X est donnée par la relation :

$$\pi_X = \log P_X - \log P_H$$

P_X et P_H sont respectivement les coefficients de partage du composé RX et d'un composé de référence RH dans le mélange octanol-1/eau.

La lipophilie et l'épaisseur des composés de la figure 3.131 sont données dans le tableau 3.24.

Tableau 3.24 Epaisseur et lipophilie de différents ligands

	Ligand	Epaisseur ^{a)} (Å)	Lipophilie log P
5	[2.2. NCH ₃]	3,7	+ 0,5
4	[2.2.2]	4,1	+ 0,5
1	[2B.2.2]	4,25	+ 1,7
2	[2B.2B.2]	4,4	+ 2,8
3	[2.2.C8]	4,2	+ 3,5
	Valinomycine	6,7	+ 2,0
	Enniatine B	5,5	+ 3,7

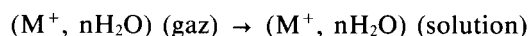
a) Calculée à partir des volumes de Van der Waals des atomes ou groupes constitutifs du ligand (162).

(Même source que celle du tableau 3.23.)

On note : a) que les composés 5 et 4 sont peu lipophiles; b) une augmentation régulière de log P dans le sens $4 < 1 < 2 < 3$; c) que les composés 2 et 3 ont une lipophilie comparable à celle des antibiotiques naturels.

Influence de l'épaisseur du ligand et du nombre de sites d'interaction sur la sélectivité cation bivalent/cation monovalent

Effet de couche : La détermination des fonctions thermodynamiques (ΔG , ΔH , ΔS) associées au transfert d'un ion de l'état gazeux à l'état de solution est complexe (287a). La mise en place de la première couche de solvation s'accompagne de multiples interactions (ion-dipôle, ion-dipôle induit, forces de répulsion, etc.) que nous ne détaillerons pas. Nous nous intéresserons plus particulièrement à l'étape de transfert de l'ion solvaté de l'état gazeux à l'état de solution :



Lors de ce transfert se créent des interactions entre le cation et la *deuxième* couche de solvation. L'énergie mise en jeu lors de ce transfert est donnée par la relation de Born :

$$\Delta G_B = \frac{-Z^2 e^2}{2a} \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right)$$

dans laquelle : Z est la charge de l'ion; ϵ la constante diélectrique du solvant (78,3 dans le cas de l'eau); a représente la somme du rayon du cation (r_c) et de l'épaisseur de la première couche de solvation (s) soit $a = r_c + s$. Dans le cas d'un complexe le terme s peut aussi être l'épaisseur du ligand, car nous avons vu que, lors de la complexation d'un cation, le ligand remplace la première couche de solvation. La figure 3.132 représente le processus de complexation du cation.

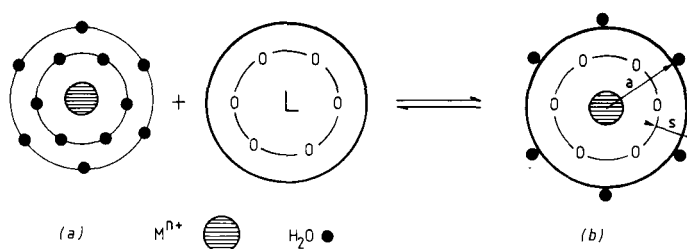


Figure 3.132 Représentation schématique de la complexation d'un cation par un ligand; l'éloignement de la couche de solvation du complexe (b) dépend de l'épaisseur du ligand.

On voit clairement que dans le cas d'un cation en solution (Fig. 3.132a) la distance cation—deuxième couche de solvation est imposée par la nature du cation et du solvant; dans le complexe (Fig. 3.132b) cette distance dépend de l'épaisseur s du ligand. Suivant la valeur de s , la deuxième couche de solvation sera plus ou moins éloignée du cation. L'éloignement de la deuxième couche de solvation (augmentation de a) entraîne une diminution de la contribution de ΔG_B au bilan énergétique global de la réaction, d'où une diminution de la stabilité du complexe. Cependant, à cause du terme Z^2 cette diminution sera plus marquée pour les cations divalents que pour les cations monovalents. L'épaisseur du ligand permet donc de contrôler la sélectivité M^{2+}/M^{+} .

Les cryptants 4, 1, 2 de la figure 3.131 ont le même nombre d'atomes dans les chaînes et présentent une lipophilie croissante : $4 < 1 < 2$ (Tableau 3.24) (287c). L'évolution de la sélectivité Ba^{2+}/K^{+} est donnée dans le tableau 3.25.

L'addition d'un premier cycle benzénique au cryptant [2.2.2] dans 1 n'affecte pas beaucoup la sélectivité Ba^{2+}/K^{+} , probablement parce que l'approche du solvant d'un côté du système bicyclique n'est pas gênée;

Tableau 3.25 Constantes de stabilité de cryptates lipophiles
(log K_S) solvant : méthanol-eau 95-5

Ligand	(4)	(1)	(2)	(3)	(5)	Nonactine
K^+	9,45	9,05	8,6	4,35	4,38	3,6
Ba^{2+}	11,5	11,05	8,5	< 2,0	6,67	1,7
Ba^{2+}/K^+	110	100	ca.1	1/> 220	200	1/80

(D'après J.M. Lehn et coll., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 15, 1973.)

cependant la présence de 2 noyaux benzéniques diminue fortement ce rapport : les stabilités des cryptates de Ba^{2+} et de K^+ deviennent égales avec 2. L'influence de l'épaisseur du ligand est ainsi mise en évidence.

Plusieurs remarques s'imposent cependant. L'introduction de noyaux aromatiques dans les chaînes du [2.2.2] entraîne, en plus de l'augmentation de la lipophilie, divers changements : a) la basicité des atomes d'oxygène fixés sur les noyaux aromatiques est plus faible, ils sont donc moins donneurs; b) la rotation autour de la liaison carbone-carbone dans O-C-C-O est empêchée quand elle est intégrée dans le système aromatique; les deux atomes d'oxygène ont donc une configuration *cis*; il en découle une diminution de la taille du macrobicycle et une souplesse conformationnelle limitée, c'est-à-dire une difficulté à modifier la taille de la cavité en fonction du cation à complexer (287d).

Une étude récente et plus complète rend bien compte de l'effet des différentes modifications qu'amène l'introduction de noyaux aromatiques (287e). En ce qui concerne la sélectivité Ba^{2+}/K^+ les mêmes tendances que celles décrites plus haut sont observées (Tableau 3.26). Dans cette étude, comme dans celle faite dans le mélange méthanol-eau, on constate que les complexes du cryptant 2 avec Ba^{2+} et K^+ ont des stabilités comparables.

Tableau 3.26 Constantes de stabilité de cryptates lipophiles
(log K_S) solvant méthanol (287e)

		Na^+	K^+	Rb^+	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Ba^{2+}	Ba^{2+}/K^+
4	[2.2.2.]	7,97	10,49	9,10	8,16	11,75	12,9	260
1	[2 _B .2.2.]	7,50	9,21	7,19	7,04	10,32	10,99	60
2	[2 _B .2 _B .2.]	7,60	8,74	5,91	5,96	8,83	8,85	~ 1
	K_S [2.2.2]	~ 2	~ 55	~ 1 550	~ 160	~ 830	~ 11 200	
	K_S [2 _{BB}]							

(D'après H.J. Buschmann, *Inorg. Chim. Acta*, **134**, 225, 1987.)

La diminution de la taille de la cavité dans le composé dibenzo 2, rend ce ligand plus apte à complexer les petits cations; de ce fait, les diminutions de stabilité avec Na^+ et, dans une certaine mesure, avec Ca^{2+} sont plus faibles

que celles constatées avec les ions plus gros. Dans les complexes $[\text{Na}^+ \subset 2]$ et $[\text{Ca}^{2+} \subset 2]$ les effets destabilisateurs (lipophilie, moindre pouvoir donneur) sont compensés par la bonne adéquation de la taille du cation avec la taille de la cavité.

L'importance de la seconde couche de solvation a été mise en évidence par des mesures calorimétriques qui ont permis de calculer ΔG , ΔH , ΔS pour les complexes des cryptants 4, 1, 2 avec K^+ et Ba^{2+} (287e).

Pour les complexes de ces ligands avec K^+ , les enthalpies et entropies de complexation varient faiblement (Tableau 3.27); ΔH et ΔS contribuent tous les deux à la diminution de stabilité, relativement faible, qui accompagne l'augmentation de la lipophilie.

Tableau 3.27 Sélectivité $\text{Ba}^{2+}/\text{K}^+$. Paramètres thermodynamiques (ΔG , ΔH , ΔS , en kcal.mol^{-1}) pour les cryptants [2.2.2.], [2_B.2.2.], [2_B.2_B.2]. Solvant : méthanol, $t = 25^\circ\text{C}$ (287e)

		$-\Delta G_{\text{K}^+}$	$-\Delta G_{\text{Ba}^{2+}}$	$-\Delta H_{\text{K}^+}$	$-\Delta H_{\text{Ba}^{2+}}$	$T\Delta S_{\text{K}^+}$	$T\Delta S_{\text{Ba}^{2+}}$	$T\Delta S_{\text{Ba}^{2+}} - T\Delta S_{\text{TK}^+}$
[2.2.2.] 4	K^+	14,27		17,94		- 3,67		4,73
	Ba^{2+}		17,54		16,48		1,06	
[2 _B .2.2.] 1	K^+	12,52		15,62		- 3,10		5,15
	Ba^{2+}		14,94		12,89		2,05	
[2 _B .2 _B .2] 2	K^+	11,89		15,82		- 3,93		7,95
	Ba^{2+}		12,04		8,02		4,02	

(Même source que celle du tableau 3.26.)

En revanche, pour les complexes avec Ba^{2+} , c'est le terme enthalpique qui est déterminant, alors que l'entropie varie faiblement. La forte diminution de ΔH dans le cas de $[\text{Ba}^{2+} \subset 2]$ s'explique par la perturbation de la deuxième couche de solvation. Celle-ci peut être appréciée en calculant, pour chaque ligand, la différence $T\Delta S_{\text{Ba}^{2+}} - T\Delta S_{\text{K}^+}$ (Tableau 3.27). La différence de 4,73 kcal.mol^{-1} avec le ligand [2.2.2] indique que la complexation de Ba^{2+} libère quatre molécules d'eau de plus que la complexation de K^+ par ce ligand, en accord avec le fait que Ba^{2+} est plus solvaté que K^+ . Avec le composé [2_B.2.2] la différence (5,15 kcal.mol^{-1}) est sensiblement identique; un noyau aromatique ne perturbe que faiblement la solvation. Avec le composé dibenzo la différence de $T\Delta S$ est nettement plus importante (7,95 kcal.mol^{-1}) ce qui correspond, par rapport aux cas précédents, à la libération de deux molécules

d'eau supplémentaires; celles-ci n'interagissent donc plus avec Ba^{2+} , d'où la forte diminution de ΔH (287e).

Nombre de sites de complexation : La suppression de deux atomes d'oxygène dans le cryptant [2.2.2] et leur remplacement par deux groupes méthylène conduit au macrobicyclic 3 (voir Fig. 3.131). L'épaisseur de ces deux ligands est à peu près la même, mais la lipophilie de 3 est nettement plus grande que celle de 4 (voir Tableau 3.24). Le remplacement de 2 atomes d'oxygène d'un pont par 2 atomes de carbone diminue énormément la stabilité des cryptates (Tableau 3.25). A cause de leurs charges doubles, les complexes des cations alcalino-terreux sont beaucoup plus déstabilisés que ceux des cations alcalins. Il en résulte une inversion de la sélectivité $\text{Ba}^{2+}/\text{K}^{+}$ d'un facteur supérieur à 10^4 . La comparaison des constantes de stabilité pour 3 et 5 montre que la forte déstabilisation du complexe de baryum de 3 est due à sa structure de *cryptate* : les 3 ponts du ligand bicyclique isolent le cation du solvant beaucoup plus efficacement que le macrocycle 5, où l'approche du solvant vers le cation peut avoir lieu par le haut ou par le bas de la couronne. Dès lors, les cations des complexes du ligand 5 peuvent compléter leur couche de solvation par des molécules de solvant, donnant un rapport $\text{Ba}^{2+}/\text{K}^{+}$ voisin de celui du cryptant 4 (287c).

d) Effet de la taille du ligand sur le potentiel rédox

Comme nous l'avons déjà signalé avec les sélulchrates (voir la discussion de la figure 3.61), la taille du ligand influe sur le potentiel d'oxydo-réduction d'un couple $\text{M}^{n+}/\text{M}^{(n-1)+}$.

Le potentiel rédox du couple $\text{Eu}^{3+}/\text{Eu}^{2+}$ augmente respectivement de 190 mv et de 400 mv par complexation du métal par les cryptants [2.2.1] et [2.2.2] (288a). Ces résultats indiquent une forte stabilisation du degré d'oxydation +2 (les valeurs $\log \text{Eu}^{2+}/\text{Eu}^{3+}$ sont égales à 3,4 avec le [2.2.1] et 7,1 avec le [2.2.2]). Cette stabilisation peut être interprétée par une augmentation significative du rayon ionique de l'euprium par réduction à l'état Eu^{2+} , conduisant à une meilleure adaptation à la cavité des cryptants, et également à la nécessité d'une plus forte désolvatation pour complexer Eu^{3+} , très fortement hydraté. L'application aux terres rares des propriétés complexantes des éthers-couronnes et des cryptants a été très largement étudiée (288b).

e) Thermodynamique de la complexation par les cryptants

Les enthalpies et les entropies de complexation de divers cations par des ligands macrobicycliques et macrobicycliques dans l'eau ont été déterminées (285a, 289).

Quelques exemples sont donnés dans le tableau 3.28. Pour les complexes avec K^{+} on note dans tous les cas que leur stabilité est d'origine enthalpique, le terme entropique étant toujours défavorable.

Un changement d'entropie négatif par complexation peut provenir du réarrangement de la structure de l'eau autour du cation complexé. La formation d'un cryptate transforme un petit cation minéral en gros cation

Tableau 3.28 Enthalpie libre, enthalpie et entropie de complexation^{a)}.
Solvant H₂O, température 25°C

Ligand	Cation						
	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Ca ²⁺	Sr ²⁺	Ba ²⁺
[2.2.1] ^{b)}	– ΔG _c	3,4	7,2	5,4	3,45	9,5	10,0
	– ΔH _c	0,0	5,35	6,8	5,4	2,9	6,1
	TΔS _c	3,4	1,85	– 1,4	– 1,95	6,6	3,9
	+ ΔS _c	11,4	6,2	– 4,7	– 6,5	22	13,1
[2.2.2] ^{b)}	– ΔG _c		5,3	7,2	5,9	6	10,9
	– ΔH _c		7,4	11,4	11,8	0,2	10,3
	TΔS _c		– 2,1	– 4,2	– 5,9	5,8	0,6
	+ ΔS _c		– 7	– 14,1	– 19,8	19,5	2
[18-C-6] ^{c)}	– ΔG _c			2,8		3,7	5,3
	– ΔH _c			6,2		3,6	7,6
	TΔS _c			– 3,4		0,1	– 2,3
	+ ΔS _c			– 11,4		0,3	– 7,7

a) ΔG_c, ΔH_c, TΔS_c en kcal/mol; ΔS en unités entropiques.

b) (D'après J.M. Lehn et coll., *Helv. Chim. Acta* **59**, 1099, 1976.)

c) (D'après R.M. Izatt et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7620, 1976.)

organique hydrophobe dont l'eau de solvation est plus structurée (290). Si on prend le cation NBu₄⁺ comme modèle de cation hydrophobe, une estimation des changements d'entropie pour le processus M⁺ → NBu₄⁺ est donnée par la différence entre les entropies de transfert de M⁺ et NBu₄⁺ dans l'eau. Ainsi, elle est de -24 u.e. pour K⁺ → NBu₄⁺, K⁺ étant « déstructurant » (« structure-breaking ») et NBu₄⁺ « structurant » (« structure-making ») (291). Un autre facteur peut contribuer à la diminution de ΔS, à savoir la perte de degrés de liberté du ligand lors de la complexation.

Sélectivité des cryptates. Les enthalpies de complexation des cryptates présentent des pics de sélectivité et, à peu près, les mêmes courbes de variation en fonction du cation que leurs enthalpies libres (Fig. 3.133). En revanche, les entropies de complexation présentent toujours la même séquence; elles deviennent régulièrement moins positives ou plus négatives quand le cation devient plus gros ou plus faiblement chargé, ce qui est en accord avec le gain d'entropie plus élevé attendu pour des petits cations à forte densité de charge, dont les entropies d'hydratation sont grandes (289).

Les pics de sélectivité observés dans les constantes de stabilité des cryptates sont donc essentiellement d'origine enthalpique. Cependant avec les petits cations (Li⁺, Ca²⁺) la contribution entropique est importante ([Ca²⁺ < 2.2.1]) voire déterminante ([Li⁺ < 2.2.1], [Ca²⁺ < 2.2.2]), le terme enthalpique étant voisin de zéro dans ces deux complexes.

La sélectivité M²⁺/M⁺ est complètement différente en termes d'enthalpie libre et en termes enthalpiques seuls. Alors que les cryptates de cations divalents sont beaucoup plus stables que ceux des cations monovalents de

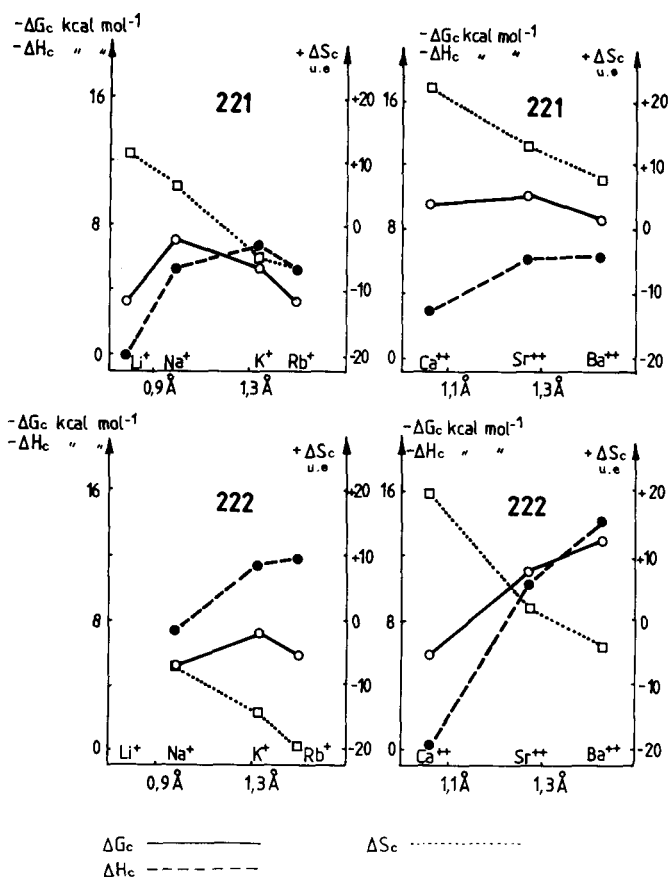


Figure 3.133 Enthalpies libres $-\Delta G_c$ (ligne continue), enthalpies $-\Delta H_c$ (ligne interrompue), et entropies $+\Delta S_c$ (pointillé) pour la formation des cryptates de cations alcalins et alcalino-terreux, avec les ligands [2.2.1] et [2.2.2], dans l'eau à 25°C (289).

rayon analogue, leurs enthalpies de complexation sont comparables ou plus faibles de sorte que les sélectivités enthalpiques M^{2+}/M^+ peuvent être inversées.

Effet de compensation enthalpie-entropie. Différentes études ont montré que pour un ligand donné la stabilité ($-\Delta G$) des complexes formés avec différents cations était le résultat d'une compensation enthalpie-entropie (292a, b). Ce phénomène s'observe aussi dans les cryptates. Ainsi dans le cas du cryptant [2.2.1] les complexes avec Li⁺ et Rb⁺ ont des stabilités voisines mais d'origines différentes (Tableau 3.28). Avec Li⁺, $-\Delta H = 0$ et $T\Delta S$ (favorable) est égal à +3,4 kcal/mol.; avec Rb⁺ la forte enthalpie

$-\Delta H = +5,4$ kcal/mol. est compensée par un terme entropique défavorable, $T\Delta S = -1,95$ kcal/mol. La même observation peut être faite avec les cations alcalino-terreux, l'augmentation de $-\Delta H$ en passant de Ca^{2+} à Ba^{2+} est compensée par une diminution de $T\Delta S$. Comme on peut le constater les mêmes évolutions se produisent avec les complexes du [2.2.2].

En étudiant tous les résultats de la littérature Inoue et coll. ont pu établir qu'une relation linéaire existait entre $T\Delta S$ et ΔH (292c). Pour chaque type de ligand (glyme, podant, éther-couronne, cryptant, antibiotique macrocyclique) la droite $T\Delta S = f(\Delta H)$ a une pente α caractéristique (Fig. 3.134).

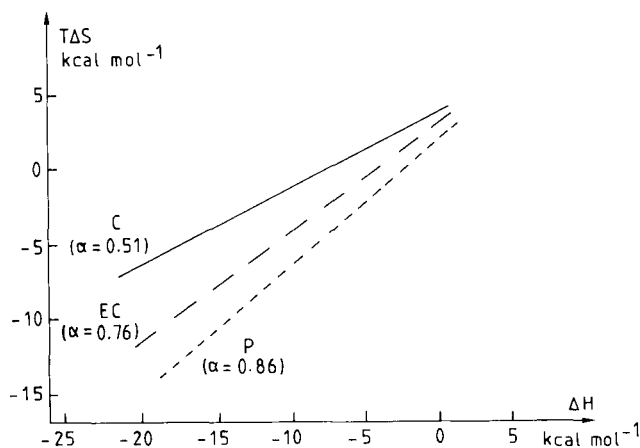


Figure 3.134 Courbes $T\Delta S = f(\Delta H)$ pour les cryptants (C), éthers-couronnes (EC) et podants (P). Les trois droites de régression ont été obtenues à partir des résultats expérimentaux des trois types de composés (respectivement 39, 207 et 23 points pour C, EC et P). Les complexes, formés avec une grande variété de cations, ont été considérés : alcalins, Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Ag^+ , Pb^{2+} , Tl^+ , NH_4^+ , Hg^{2+} , Co^{2+} , Eu^{3+} , Cd^{2+} , etc. *Note* : moins de 5 % des complexes présentent des écarts très importants par rapport aux droites moyennes (292c).

Les trois droites représentées concernent les podants (P), les systèmes macrocycliques (EC) et les cryptates (C). On remarque que la contribution défavorable ($T\Delta S < 0$) du terme entropique diminue dans le sens $P > EC > C$. Cette évolution est attribuée à la préorganisation du ligand; en effet un système acyclique doit réduire considérablement ses degrés de liberté pour adopter la conformation pseudo-cyclique présente à l'état de complexe. Cette diminution des degrés de liberté est évidemment moins importante dans le cas d'un composé macrocyclique et a fortiori dans un ligand bicyclique, systèmes dans lesquels la conformation et la disposition des sites d'interaction sont plus proches, dans l'état libre, de celles de l'état complexé. Dans tous les cas (P, EC, C) on peut de plus relever que pour $\Delta H = 0$ le terme $T\Delta S$ est

positif, la formation d'un complexe étant alors due à une contribution entropique $\Delta S > 0$ (voir deux exemples dans le tableau 3.28).

f) Applications de la sélectivité de la complexation des cations par les cryptants macrobicycliques

La récupération et la purification des métaux dans les déchets prennent de plus en plus d'importance, à cause des problèmes de pollution et de l'augmentation des prix des matières premières. Dans certains cas spécifiques, les cryptants peuvent être utiles. Ainsi, le cryptant [2.2.2] fournit une méthode d'extraction pour la purification du césium, notamment de ^{137}Cs (163). Il a été également appliqué à la décontamination du strontium radioactif (293).

La séparation isotopique peut être envisagée, et des résultats remarquables ont été obtenus pour $^{22}\text{Na}/^{24}\text{Na}$ avec le cryptant [2.2.1] dans le méthanol (294a); d'autres séparations telles $^6\text{Li}/^7\text{Li}$, $^{44}\text{Ca}/^{40}\text{Ca}$ ont été effectuées (294b).

Des informations complémentaires sur différents aspects de la chimie des macrocycles et macrobicycles peuvent être trouvées dans différentes revues : cinétique (68, 295), thermodynamique (295), complexation des cations ammonium (296). Plusieurs revues et ouvrages sur la complexation par des macrocycles sont parus récemment (297).

Les applications des agents complexants macrocycliques et macrobicycliques sont multiples : transport des ions (298), chimie analytique (299), réactivité chimique (300), stabilisation d'espèces anioniques (électrodes, alcalures, anions polymétalliques) (301).

De façon générale, l'addition d'un agent complexant efficace à un système contenant un cation métallique, entraîne une modification importante de ce système; cela explique le vaste champ d'applications des complexants macrocycliques.

Bibliographie de la deuxième partie

1. G.R. Painter, B.C. Pressman, « *Host Guest Complex Chemistry II* », Ed. F. Vögtle Springer Verlag, 1982, p. 83.
2. C.J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2495 et 7017, 1967; **92**, 391, 1970; *J. Org. Chem.*, **36**, 1690, 1971. F. Vögtle, E. Weber, *Kontakte (Merck)*, **1**, 11, 1977; C.J. Pedersen. « *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds* » Eds. R.M. Izatt, J.J. Christensen, Academic Press New-York, 1978, p. 1.
3. D. Bright, M.R. Truter, *J. Chem. Soc., B*, 1544, 1970; *Nature*, **225**, 176, 1970.
4. R. Hilgenfeld, W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 1045, 1981.
5. M.A. Bush, M.R. Truter, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 345, 1972.
6. J. Hašek, K. Huml, D. Hlavatá, *Acta Cryst.*, **B35**, 330, 1979.
7. J.D. Owen, M.R. Truter, J.N. Wingfield, *Acta Cryst.*, **C40**, 1515, 1984.
8. a) W. Klyne, V. Prelog, *Experientia*, **16**, 521, 1960; b) J.D. Dunitz, P. Seiler, *Acta Cryst.*, **B30**, 2739, 1974.
9. J.D. Dunitz, M. Dobler, P. Seiler, R.P. Phizackerley, *Acta Cryst.*, **B30**, 2733, 1974.
10. A. Knöchel, J. Kopf, J. Oehler, G. Rudolph, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 595, 1978.
11. P. Groth, *Acta Chem. Scand.*, **A36**, 109, 1982.
12. M.A. Bush, M.R. Truter, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 341, 1972.
13. P.R. Mallinson, M.R. Truter, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1818, 1972.
14. a) F.P. van Remoortere, F.P. Boer, *Inorg. Chem.*, **13**, 2071, 1974; b) F.P. Boer, M.A. Neuman, F.P. van Remoortere, E.C. Steiner, *Inorg. Chem.*, **13**, 2826, 1974; c) E. Mason, H.A. Eick, *Acta Cryst.*, **B38**, 1821, 1982.
15. M.R. Truter, *Structure and Bonding*, **16**, 71, 1973.
16. a) M. Bourgoïn, K.H. Wong, J.Y. Hui, J. Smid, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3462, 1975; b) K.H. Wong, H.L. Ng, *Tetrahedron Letters*, 4295, 1979.
17. a) M.J. Calverley, J. Dale, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 684, 1981; b) P. Groth, *Acta Chem. Scand.*, **A38**, 337 et 342, 1984.
18. M. Dobler, R.P. Phizackerley, *Acta Cryst.*, **B30**, 2748 et 2746, 1974.
19. M. Dobler, J.D. Dunitz, P. Seiler, *Acta Cryst.*, **B30**, 2741, 1974.
20. W.S. Sheldrick, J. Kroner, F. Zwaschka, A. Schmidpeter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 934, 1979.
21. J. Hašek, D. Hlavatá, R. Huml, *Acta Cryst.*, **B36**, 1782, 1980.
22. D.L. Hughes, *J. Chem. Soc., Dalton*, 2374, 1975.
23. D.E. Fenton, M. Mercer, N.S. Poonia, M.R. Truter, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 66, 1972.

24. J.D. Owen, *Acta Cryst.*, **C40**, 951, 1984.
25. N.S. Poonia, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1012, 1974; N.S. Poonia, A.V. Bajaj, *Chem. Rev.*, **79**, 389, 1979.
26. C. Riche, C. Pascard-Billy, C. Cambillau, G. Bram, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 183, 1977.
27. D.L. Ward, A.I. Popov, N.S. Poonia, *Acta Cryst.*, **C40**, 238, 1984.
28. J.D. Owen, *J. Chem. Soc., Dalton*, 1418, 1978.
29. P.D. Cradwick, N.S. Poonia, *Acta Cryst.*, **B33**, 197, 1977.
30. D.L. Ward, A.I. Popov, N.S. Poonia, *Acta Cryst.*, **C40**, 1183, 1984.
31. C.M. Means, N.C. Means, S.G. Bott, J.L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7627, 1984.
32. V.W. Bhagwat, H. Manohar, N.S. Poonia, *Inorg. Nucl. Chem. Letters*, **16**, 373, 1980 et réf. citées.
33. M. Czugler, E. Weber, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 472, 1981.
34. a) D.L. Hughes, J.N. Wingfield, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 804, 1977; b) D.L. Hughes, C.L. Mortimer, M.R. Truter, *Acta Cryst.*, **B34**, 800, 1978.
35. M.A. Neuman, E.C. Steiner, F.P. van Remoortere, F.P. Boer, *Inorg. Chem.*, **14**, 734, 1975.
36. J.P. Behr, J.M. Lehn, D. Moras, J.C. Thierry, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 701, 1981.
37. a) J.P. Behr, J.M. Lehn, A.C. Dock, D. Moras, *Nature*, **295**, 526, 1982; b) A.C. Dock, D. Moras, J.P. Behr, J.M. Lehn, *Acta Cryst.*, **C39**, 1001, 1983.
38. a) R.A. Schultz, D.M. Dishong, G.W. Gokel, *Tetrahedron Letters*, 2623, 1981; F.R. Fronczek, V.J. Gatto, R.A. Schultz, S.J. Jungk, W.J. Colucci, R.D. Gandour, G.W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6717, 1983; b) R.A. Schultz, B.D. White, D.M. Dishong, K.A. Arnold, G.W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6659, 1985; R.D. Gandour, F.R. Fronczek, V.J. Gatto, C. Minganti, R.A. Schultz, B.D. White, K.A. Arnold, D. Mazzocchi, S.R. Miller, G.W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4078, 1986.
39. S. Buoen, J. Dale, P. Groth, J. Krane, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1172, 1982.
40. G. Shoham, D.W. Christianson, R.A. Bartsch, G.S. Heo, V. Olsher, W.N. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1280, 1984.
41. M. Dobler « *Ionophores and their Structures* », John Wiley and Sons, New York 1981; R. Hilgenfeld, W. Saenger, *Topics Current Chem.*, **101**, 1, 1982; « *Host Guest Complex Chemistry. Macrocycles* », Eds F. Vögtle, E. Weber, Springer-Verlag Berlin 1985, p. 43.
42. H.M. Colquhoun, J.F. Stoddart, D.J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 847, 1981.
43. H.M. Colquhoun, J.F. Stoddart, D.J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 849, 1981.
44. H.M. Colquhoun, J.F. Stoddart, D.J. Williams, J.B. Wolstenholme, R. Zarzycki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20**, 1051, 1981; H.M. Colquhoun, S.M. Doughty, J.M. Maud, J.F. Stoddart, D.J. Williams, J.B. Wolstenholme, *Israel J. of Chem.*, **25**, 15, 1985.
45. H.M. Colquhoun, J.F. Stoddart, D.J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 487, 1986.
46. J.P. Behr, P. Dumas, D. Moras, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4540, 1982.
47. D. Britton, M.K. Chantooni, W.J. Wang, I.M. Kolthoff, *Acta Cryst.*, **C40**, 1584, 1984.

48. D.L. Hughes, M.R. Truter, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 727, 1982.
49. H. Stetter, J. Marx, *Ann. Chem.*, **607**, 59, 1957.
50. B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, *Tetrahedron Letters*, 2885, 1969.
51. J.E. Richman, T.J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2268, 1974.
52. A.E. Martin, J.E. Bulkowski, *J. Org. Chem.*, **47**, 415, 1982; B. Dietrich, M.W. Hosseini, J.M. Lehn, R.B. Sessions, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 1262, 1983; M.W. Hosseini, J.M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3525, 1982; *Helv. Chim. Acta*, **69**, 587, 1986.
53. B.L. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3856, 1975.
54. J. Comarmond, B. Dietrich, J.M. Lehn, R. Louis, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 74, 1985; A. Bencini, A. Bianchi, E. Garcia-Espana, M. Giusti, M. Micheloni, P. Paoletti, *Inorg. Chem.*, **26**, 681, 1987; J.E. Bulkowski, W.E. Summers III « *Copper Coordination Chemistry : Biochemical and Inorganic Perspectives* ». Eds K.D. Karlin, J. Zubieta, Adenine Press New-York, 1983, p. 445.
55. B. Dietrich, M.W. Hosseini, J.M. Lehn, R.B. Sessions, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1282, 1981, voir aussi référence 141 de la première partie; B. Dietrich, « *Inclusion Compounds* », Eds J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. MacNicol, Academic Press, vol. 2, 1984, p. 337.
56. M. Herceg, R. Weiss, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 549, 1972.
57. D. Moras, B. Metz, M. Herceg, R. Weiss, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 551, 1972.
58. M. Herceg, R. Weiss, *Acta Cryst.*, **B29**, 542, 1973.
59. J.S. Bradshaw, J.Y. Hui, Y. Chan, B.L. Haymore, R.M. Izatt, J.J. Christensen, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 45, 1974.
60. J.R. Dann, P.P. Chiesa, J.W. Gates Jr, *J. Org. Chem.*, **26**, 1991, 1961.
61. M.L. Campbell, N.K. Dalley, R.M. Izatt, J.D. Lamb, *Acta Cryst.*, **B37**, 1664, 1981.
62. J.C. Huffman, M.L. Campbell, N.K. Dalley, S.B. Larson, *Acta Cryst.*, **B37**, 1739, 1981.
63. M.L. Campbell, S.B. Larson, N.K. Dalley, *Acta Cryst.*, **B37**, 1741, 1744, 1750, 1981; M.L. Campbell, N.K. Dalley, S.H. Simonsen, *ibid*, 1747, 1981.
64. N.K. Dalley, R.M. Izatt, J.J. Christensen, *Fourth Int. Congress of Heterocyclic Chemistry Proceedings*, 211 Salt Lake City, Utah, 1973.
65. L. Rossa, F. Vögtle, *Topics in Current Chem.*, **113**, 1, 1983.
66. A.J. Blake, R.O. Gould, A.J. Lavery, M. Schröder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 274, 1986; J.A.R. Hartman, E.J. Hintsa, S.R. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1208, 1986; J.A.R. Hartman, S.R. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1202, 1986; M.N. Bell, A.J. Blake, M. Schröder, T.A. Stephenson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 471, 1986.
67. A.E. Martin, S.J. Lippard, « *Copper Coordination Chemistry : Biochemical and Inorganic Perspectives* » Eds K.D. Karlin, J. Zubieta, Adenine Press, New York, 1983, p. 395.; Y.L. Agnus, *ibid*, p. 371.
68. W. Burgermeister, R. Winkler-Oswatitsch, *Topics in Current Chem.*, **69**, 91, 1977.
69. R. Hilgenfeld, W. Saenger, *Topics in Current Chem.*, **101**, 1, 1982.
70. C. Ghélis, J. Yon, « *Protein Folding* » Eds B. Horecker, N.O. Kaplan, J. Marmur, H.A. Scheraga, Academic Press, 1982.
71. G.D. Rose, L.M. Gierasch, J.A. Smith, *Advances in Protein Chemistry*, **37**, 1, 1985.
72. H. Brockmann, G. Schmidt-Kastner, *Chem. Ber.*, **88**, 57, 1955.
73. M.M. Shemyakin, N.A. Aldanova, E.I. Vinogradova, M.Y. Feigina, *Tetrahedron Letters*, 1921, 1963.

74. W. McMurray, R.W. Begg, *Arch. Biochem. Biophys.*, **84**, 546, 1959.
75. C. Moore, B.C. Pressman, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **15**, 562, 1964.
76. B.C. Pressman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **53**, 1076, 1965.
77. P. Mueller, D.O. Rudin, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **26**, 398, 1967.
78. B.C. Pressman, E.J. Harris, W.S. Jagger, J.H. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **58**, 1949, 1967.
79. R.L. Harned, P.H. Hiroy, C.J. Corum, K.L. Jones, *Antibiot. Chemiotherap.*, **1**, 594, 1951.
80. a) L.A.R. Pioda, H.A. Wachter, R.E. Dohner, W. Simon, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 1373, 1967; b) B.T. Kilbourn, J.D. Dunitz, L.A.R. Pioda, W. Simon, *J. Mol. Biol.*, **30**, 559, 1967.
81. D.B. Davies, M. Abu Khaled, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1327, 1976.
82. Y.A. Ovchinnikov, V.T. Ivanov, *Tetrahedron*, **30**, 1871, 1974.
83. D.J. Patel, A.E. Tonelli, *Biochem.*, **12**, 486, 1973.
84. D.J. Patel, *Biochem.*, **12**, 496, 1973.
85. J.D. Glickson, S.L. Gordon, T.P. Pitner, D.G. Agresti, R. Walter, *Biochem.*, **15**, 5721, 1976.
86. K.L. Servis, D.J. Patel, *Tetrahedron*, **31**, 1359, 1975.
87. K.J. Rothschild, I. M. Asher, H.E. Stanley, E. Anastassakis, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2032, 1977.
88. G.W. Feigenson, P.R. Meers, *Nature*, **283**, 313, 1980.
89. E. Grell, T. Funck, *J. Supramol. Struct.*, **1**, 307, 1973.
90. V.T. Ivanov, T.A. Laine, N.O. Abdulaev, L.B. Senyavina, E.M. Popov, Y.A. Ovchinnikov, M.M. Shemyakin, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **34**, 803, 1969.
91. B. Maigret, B. Pullman, *Theoret. Chem. Acta*, **37**, 17, 1975.
92. W.L. Duax, H. Hauptman, C.M. Weeks, D.A. Norton, *Science*, **176**, 911, 1972.
93. W.L. Duax, H. Hauptman, *Acta Cryst.*, **B28**, 2912, 1972.
94. I.L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4379, 1975.
95. G.D. Smith, W.L. Duax, D.A. Langs, G.T. DeTitta, J.W. Edmonds, D.C. Rohrer, C.M. Weeks, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7242, 1975.
96. M. Pinkerton, L.K. Steinrauf, P. Dawkins, *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, **35**, 512, 1969.
97. K. Neupert-Laves, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 432, 1975.
98. Y.A. Ovchinnikov, V.T. Ivanov, A.M. Shkrob, « *Membrane-active complexones* », BBA Library, vol. XII, Elsevier, Amsterdam 1974.
99. J.A. Hamilton, M.N. Sabesan, L.K. Steinrauf, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5880, 1981.
100. L.K. Steinrauf, J.A. Hamilton, M.N. Sabesan, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4085, 1982.
101. O.S. Estrada, C. Gomez-Louero, M. Montal, *Bioenergetics*, **3**, 417, 1972.
102. R.W. Roeske, S. Isaac, T.E. King, L.K. Steinrauf, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **57**, 554, 1974.
103. R.C. Prince, A.R. Crofts, L.K. Steinrauf, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **59**, 697, 1974.
104. B. Braden, J.A. Hamilton, M.N. Sabesan, L.K. Steinrauf, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2704, 1980.
105. J.A. Hamilton, L.K. Steinrauf, B. Braden, *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, **64**, 151, 1975.

106. Y.A. Ovchinnikov, V.T. Ivanov, A.V. Evstratov, V.F. Bystrov, N.D. Abdullaev, E.M. Popov, G.M. Lipkind, S.F. Arkhipova, E.S. Efremov, M.M. Shemyakin, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **37**, 668, 1969.
107. Y.A. Ovchinnikov, *Febs Letters*, **44**, 1, 1974.
108. E. Grell, F. Eggers, Th. Funck, *Chimia*, **26**, 632, 637, 1972.
109. M. Dobler, J.D. Dunitz, J. Krajewski, *J. Mol. Biol.*, **42**, 603, 1969.
110. V.T. Ivanov, A.V. Evstratov, L.V. Sums kaya, E.I. Melnik, T.S. Chumburidze, S.L. Portnova, T.A. Balashova, Y.A. Ovchinnikov, *Febs Letters*, **36**, 65, 1973; V.T. Ivanov, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **264**, 221, 1975.
111. T. Wieland, G. Lüben, H. Ottenheym, J. Faesel, J.X. de Vries, W. Konz, A. Prox, J. Schmid, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **7**, 204, 1968.
112. a) I.L. Karle, T. Wieland, D. Schermer, H.C.J. Ottenheym, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 1532, 1979; b) I.L. Karle, J. Karle, T. Wieland, W. Burgermeister, B. Witkop, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 1782, 1976; I.L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5152, 1977; *Int. J. Peptide Protein Res.*, **28**, 6, 1986; I.L. Karle, T. Wieland, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **29**, 596, 1987; H.L. Lotter, *Z. Naturforsch.*, **39C**, 535, 1984.
113. I.L. Karle, J. Karle, T. Wieland, W. Burgermeister, H. Faulstich, B. Witkop, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **70**, 1836, 1973.
114. I.L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 4000, 1974; *Biochem.*, **13**, 2155, 1974.
115. a) Y.A. Ovchinnikov, V.T. Ivanov, *Tetrahedron*, **31**, 2177, 1975; « *The Proteins* » Vol. V, Eds H. Neurath, R.L. Hill, Academic Press 1982, p. 307; b) I.L. Karle, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 7155, 1985.
116. a) M.B. Sankaram, K.R.K. Easwaran, *Biopolymers*, **21**, 1557, 1982; b) D.C. Hodgkin, B.M. Oughton, *Biochem. J.*, **65**, 752, 1957; S.E. Hull, R. Karlsson, P. Main, M.M. Woolfson, E.J. Dodson, *Nature*, **275**, 206, 1978.
117. a) E.R. Blout, C.M. Deber, L.G. Pease, « *Peptides, polypeptides and proteins* », John Wiley and Sons, 1974, p. 266; C.M. Deber, V. Madison, E.R. Blout, *Acc. Chem. Res.*, **9**, 106, 1976; b) V. Madison, M. Atreyi, C.M. Deber, E.R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6725, 1974; c) G. Kartha, K.I. Varughese, S. Aimoto, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 4519, 1982; d) *Int. J. Peptide Protein Res.*, **27**, 118, 1986; e) B. Bartman, C.M. Deber, E.R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1028, 1977.
118. B.F. Gisin, R.B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6165, 1972.
119. B.F. Gisin, D.G. Davis, *Biophys. J.*, **13**, 288a, 1973.
120. H.P. Ting-Beall, M.T. Tosteson, B.F. Gisin, D.C. Tosteson, *J. Gen. Physiol.*, **63**, 492, 1974.
121. D.G. Davis, B.F. Gisin, D.C. Tosteson, *Biochem.*, **15**, 768, 1976.
122. R. Benz, B.F. Gisin, H.P. Ting-Beall, D.C. Tosteson, P. Läger, *Biochem. Biophys. Acta*, **455**, 665, 1976.
123. J.A. Hamilton, M.N. Sabesan, L.K. Steinrauf, *Acta Cryst.*, **B36**, 1052, 1980.
124. D. Baron, L.G. Pease, E.R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8299, 1977.
125. J.P. Degelaen, P. Pham, E.R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4882, 1984.
126. C.M. Deber, P.D. Adawadkar, J. Tom-Kun, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **81**, 1357, 1978.
127. K. Titlestad, *Acta Chem. Scand.*, **B29**, 153, 1975.
128. P. Groth, *Acta Chem. Scand.*, **A30**, 840, 1976; **A31**, 232, 1977.
129. J. Dale, P. Groth, K. Titlestad, *Acta Chem. Scand.*, **B31**, 523, 1977.

130. M. Dobler, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 1371, 1972; Y. Nawata, T. Sakamaki, Y. Iitaka, *Acta Cryst.*, **B30**, 1047, 1974.
131. Y. Nawata, T. Hayashi, Y. Iitaka, *Chem. Letters*, 315, 1980.
132. Y. Kyogoku, M. Ueno, H. Akutsu, Y. Nawata, *Biopolymers*, **14**, 1049, 1975; M.J.O. Anteunis, A. De Bruyn, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **86**, 445, 1977.
133. W. Simon, W.E. Morf, P.Ch. Meier, *Structure and Bonding*, **16**, 113, 1973.
134. T. Sakamaki, Y. Iitaka, Y. Nawata, *Acta Cryst.*, **B32**, 768, 1976.
135. M. Dobler, J.D. Dunitz, B.T. Kilbourn, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 2573, 1969.
136. M. Dobler, R.P. Phizackerley, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 664, 1974.
137. T. Sakamaki, Y. Iitaka, Y. Nawata, *Acta Cryst.*, **B33**, 52, 1977.
138. K. Neupert-Laves, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 614, 1976.
139. Y. Nawata, T. Sakamaki, Y. Iitaka, *Chem. Letters*, 151, 1975.
140. Y. Nawata, T. Sakamaki, Y. Iitaka, *Acta Cryst.* **B33**, 1201, 1977.
141. A. Samat, M. El Malouli Bibout, M. Chanon, J. Elguero, *Nouv. J. Chimie*, **6**, 483, 1982.
142. A. Samat, M. El Malouli Bibout, J. Elguero, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1717, 1985.
143. K. Cooper, E. Jakobsson, P. Wolynes, *Prog. Biophys. Molec. Biol.*, **46**, 51, 1985; P. Läuger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 905, 1985.
144. R. Sarges, B. Witkop, *Biochem.*, **4**, 2491, 1965.
145. D.W. Urry, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **68**, 672, 1971; *ibid*, **69**, 1610, 1972.
146. E. Bamberg, P. Läuger, *J. Membr. Biol.*, **11**, 177, 1973.
147. a) J.F. Hinton, W.L. Whaley, D. Shungu, R.E. Koeppe II, F.S. Millett, *Biophys. J.*, **50**, 539, 1986; b) D.W. Urry, T.L. Trapane, J.T. Walker, K.U. Prasad, *J. Biol. Chem.*, **257**, 6659, 1982.
148. W.R. Veatch, E.T. Fossel, E.R. Blout, *Biochem.*, **13**, 5249, 1974; W.R. Veatch, E.R. Blout, *ibid*, 5257.
149. W.R. Veatch, R. Mathies, M. Eisenberg, L. Stryer, *J. Mol. Biol.*, **99**, 75, 1975.
150. D.W. Urry, M.C. Goodall, J.D. Glickson, D.F. Mayers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **68**, 1907, 1971.
151. S. Weinstein, B.A. Wallace, E.R. Blout, J.S. Morrow, W. Veatch, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 4230, 1979; D.W. Urry, T.L. Trapane, K.U. Prasad, *Science*, **221**, 1064, 1983.
152. R.E. Koeppe II, K.O. Hodgson, L. Stryer, *J. Mol. Biol.*, **121**, 41, 1978; R.E. Koeppe II, J.M. Berg, K.O. Hodgson, L. Stryer, *Nature*, **279**, 723, 1979; R.E. Koeppe II, B.P. Schoenborn, *Biophys. J.*, **45**, 503, 1984; R.E. Koeppe II, M. Kimura, *Biopolymers*, **23**, 23, 1984.
153. J. Kamegai, S. Kimura, U. Imanishi, *Biophys. J.*, **49**, 1101, 1986.
154. D.R. Martin, R.J.P. Williams, *Biochem. J.*, **153**, 181, 1976.
155. G. Jung, W.A. König, D. Leibfritz, T. Ooka, K. Janko, G. Boheim, *Biochim. Biophys. Acta*, **433**, 164, 1976; G. Boheim, K. Janko, D. Leibfritz, T. Ooka, W.A. König, G. Jung, *Biochim. Biophys. Acta*, **433**, 182, 1976.
156. S.B. Hladky, L.G.M. Gordon, D.A. Haydon, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **25**, 11, 1974.
157. G. Baumann, P. Mueller, *J. Supramol. Struct.*, **2**, 538, 1974.
158. R. Nagaraj, P. Balaram, *Acc. Chem. Res.*, **14**, 356, 1981.
159. R.O. Fox Jr, F.M. Richards, *Nature*, **300**, 325, 1982.
160. R. Bosch, G. Jung, H. Schmitt, W. Winter, *Biopolymers*, **24**, 979, 1982.

161. A.J.M. van Beijnen, R.J.M. Nolte, J.W. Zwikker, W. Drenth, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **101**, 409, 1982; J.H. van der Linden, J. Schoonman, R.J.M. Nolte, W. Drenth, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **103**, 260, 1984.
162. J.M. Lehn, *Structure and bonding*, **16**, 1, 1973.
163. J.M. Lehn, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 49, 1978.
164. H.E. Simmons, C.H. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2428, 1968.
165. H. Stetter, J. Marx, *Ann.*, **607**, 59, 1957.
166. B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, *Tetrahedron Letters*, 2885, 1969.
167. B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, J. Blanzat, *Tetrahedron*, **29**, 1629, 1973.
168. J.L. Dye, M.T. Lok, F.J. Tehan, J.M. Ceraso, K.J. Voorhees, *J. Org. Chem.*, **38**, 1773, 1973.
169. C.H. Park, H.E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2429, 2431, 1968.
170. J. Cheney, J.M. Lehn, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 487, 1972.
171. H.E. Simmons, C.H. Park, R.T. Uyeda, M.F. Habibi, *Trans. N.Y. Acad. Sci., Ser. II*, **32**, 521, 1970.
172. B. Metz, D. Moras, R. Weiss, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 423, 1976; B. Metz, R. Weiss, *Nouv. J. Chimie*, **2**, 615, 1978.
173. B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1055, 1970.
174. J.M. Lehn, F. Montavon, *Tetrahedron Letters*, 4557, 1972; *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1566, 1976.
175. D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, *Synthesis*, 223, 1978; F. Montanari, D. Landini, F. Rolla, *Topics in Current Chem.*, **101**, 147, 1982.
176. a) A.P. Bell, C.D. Hall, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 163, 1980; P.J. Hammond, P.D. Beer, C.D. Hall, *ibid*, 1161, 1983; b) C.D. Hall, N.W. Sharpe, I.P. Danks, Y.P. Sang, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 419, 1989.
177. T. Asano, T. Okada, S. Shinkai, K. Shigematsu, Y. Kusano, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5161, 1981.
178. G.R. Newkome, V.K. Majestic, F.R. Fronczek, *Tetrahedron Letters*, **22**, 3039, 1981.
179. J.P. Konopelski, F. Kotzyba-Hibert, J.M. Lehn, J.P. Desvergne, F. Fagès, A. Castellan, H. Bouas-Laurent, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 433, 1985.
180. G. Guinand, P. Marsau, J.M. Lehn, F. Kotzyba-Hibert, J.P. Konopelski, J.P. Desvergne, F. Fagès, A. Castellan, H. Bouas-Laurent, *Acta Cryst.*, **C42**, 715, 1986.
181. G. Jenner, *Nouv. J. Chimie*, **3**, 329, 1979; K. Matsumoto, A. Sera, T. Uchida, *Synthesis*, 1, 1985; S. Suvachittanont, *J. Chem. Ed.*, **60**, 150, 1983.
182. J. Jurczak, M. Pietraszkiewicz, *Topics in Current Chem.*, **130**, 183, 1985.
183. M. Pietraszkiewicz, P. Salanski, J. Jurczak, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1184, 1983; *Tetrahedron*, **40**, 2971, 1984.
184. A.H. Haines, P. Karntiang, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 2577, 1979.
185. C.H. Park, H.E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7184, 1972.
186. D.G. Parsons, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 451, 1978.
187. J.D. Owen, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 12, 1981.
188. A.C. Coxon, J.F. Stoddart, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 537, 1974; *J. Chem. Soc., Perkin I*, 767, 1977.
189. B.L. Allwood, S.E. Fuller, P.C.Y.K. Ning, A.M.Z. Slawin, J.F. Stoddart, D.J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1356, 1984.
190. Y. Nakatsuji, T. Mori, M. Okahara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1045, 1984.

191. B. Son, B.P. Czech, R.A. Bartsch, *Tetrahedron Letters*, **26**, 1787, 1985.
192. a) C.G. Krespan, *J. Org. Chem.*, **45**, 1177, 1980; b) *ibid.*, **39**, 2351, 1974.
193. G.R. Newkome, A. Nayak, *J. Org. Chem.*, **43**, 409, 1978.
194. F. Vögtle, G. Hohner, E. Weber, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 366, 1973.
195. F. Vögtle, G. Hohner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **14**, 497, 1975.
196. A. Ricci, R. Danieli, S. Rossini, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1691, 1976.
197. a) M. Kanishi, J.I. Kunizaki, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **54**, 3828, 1981; b) R.A. Pascal Jr., J. Spengel, D. Van Engen, *Tetrahedron Letters*, **27**, 4099, 1986.
198. B. Dietrich, M.W. Hosseini, J.M. Lehn, R.B. Sessions, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 289, 1985.
199. M.W. Hosseini, Thèse de Doctorat d'Etat, Université Louis Pasteur, Strasbourg 1983; B. Dietrich, J. Guilhem, J.M. Lehn, C. Pascard, E. Sonveaux, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 91, 1984.
200. D. Heyer, J.M. Lehn, *Tetrahedron Letters*, **27**, 5869, 1986.
201. J. Franke, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 219, 1985.
202. D. O'Krongly, S.R. Denmeade, M.Y. Chiang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5544, 1985.
203. G.R. Newkome, V.K. Majestic, F.R. Fronczek, *Tetrahedron Letters*, **22**, 3035, 1981.
204. G.R. Newkome, V. Majestic, F. Fronczek, J.L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1047, 1979.
205. J. Jazwinski, J.M. Lehn, D. Lilienbaum, R. Ziessel, J. Guilhem, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1691, 1987.
206. a) R.W. Alder, R.B. Sessions, J.M. Mellor, M.F. Rawlins, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 747, 1977; b) R.W. Alder, R.B. Sessions, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3651, 1979; c) R.W. Alder, R.B. Sessions, A.J. Bennet, R.E. Moss, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 603, 1982.
207. a) R.W. Alder, R.J. Arrowsmith, A. Casson, R.B. Sessions, E. Heilbronner, R. Kovač, H. Huber, M. Taagepera, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6137, 1981; b) S.F. Nelsen, P.M. Gannett, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4698, 1982; c) R.W. Alder, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 321, 1983; d) S.F. Nelsen, R.W. Alder, R.B. Sessions, K.D. Asmus, K.O. Hiller, M. Göbl, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1429, 1980.
208. R. Hoffmann, *Acc. Chem. Res.*, **4**, 1, 1971; R. Hoffmann, A. Imamura, W.J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1499, 1968; E. Heilbronner, K.A. Muszkat, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3818, 1970; E.C. Baird, *J. Chem. Ed.*, **54**, 291, 1977; K.D. Asmus, *Acc. Chem. Res.*, **12**, 436, 1979; T. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1672, 1988.
209. a) R.W. Alder, A.G. Orpen, R.B. Sessions, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 999, 1983; b) R.W. Alder, A.G. Orpen, J.M. White, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 949, 1985; c) O. Ermer, R. Gerdil, J.D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 2476, 1971; d) B. Kirste, R.W. Alder, R.B. Sessions, M. Bock, H. Kurreck, S.F. Nelsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2635, 1985.
210. R. Annunziata, F. Montanari, S. Quici, M.T. Vitali, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 777, 1981; P.L. Anelli, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.*, **50**, 3453, 1985.
211. a) I.I. Creaser, J. MacB. Harrowfield, A.J. Herlt, A.M. Sargeson, J. Springborg, R.J. Geue, M.R. Snow, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3181, 1977; b) A.M. Sargeson, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 905, 1978; c) J. MacB. Harrowfield, A.J. Herlt, A.M. Sargeson, *Inorg. Syntheses*, **20**, 85, 1980; d) I.I. Creaser, R.J. Geue, J. MacB. Harrowfield,

- A.J. Herlt, A.M. Sargeson, M.R. Snow, J. Springborg, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6016, 1982.
212. A.M. Sargeson, *Chem. in Britain*, **15**, 23, 1979.
213. a) A.M. Bond, G.A. Lawrance, P.A. Lay, A.M. Sargeson, *Inorg. Chem.*, **22**, 2010, 1983; b) T.W. Hambley, *Inorg. Chem.*, **27**, 2496, 1988; c) R. Nagao, F. Marumo, Y. Saito, *Acta Cryst.*, **B29**, 2438, 1973; d) K. Wieghardt, W. Schmidt, W. Herrmann, H.J. Küppers, *Inorg. Chem.*, **22**, 2953, 1983; e) N.F. Curtis, G.F. Gainsford, T.W. Hambley, G.A. Lawrance, K.R. Morgan, A. Siriwardena, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 295, 1987; f) Y. Hung, L.Y. Martin, S.C. Jackels, A.M. Tait, D.H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4029, 1977.
214. a) A.M. Sargeson, *Pure Appl. Chem.*, **56**, 1603, 1984; b) A.M. Bond, T.W. Hambley, M.R. Snow, *Inorg. Chem.*, **24**, 1920, 1985; c) R.J. Geue, T.W. Hambley, J.M. Harrowfield, A.M. Sargeson, M.R. Snow, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5478, 1984.
215. a) L.R. Gahan, T.W. Hambley, A.M. Sargeson, M.R. Snow, *Inorg. Chem.*, **21**, 2699, 1982; b) L.R. Gahan, G.A. Lawrance, A.M. Sargeson, *Inorg. Chem.*, **23**, 4369, 1984; c) R.V. Dubs, L.R. Gahan, A.M. Sargeson, *Inorg. Chem.*, **22**, 2523, 1983.
216. a) G.J. Gainsford, R.J. Geue, A.M. Sargeson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 233, 1982; b) H.A. Boucher, G.A. Lawrance, P.A. Lay, A.M. Sargeson, A.M. Bond, D.F. Sangster, J.C. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4652, 1983; c) M.P. Suh, W. Shin, D. Kim, S. Kim, *Inorg. Chem.*, **23**, 618, 1984; d) P. Comba, L.M. Engelhardt, J. MacB. Harrowfield, G.A. Lawrance, L.L. Martin, A.M. Sargeson, A.H. White, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 174, 1985; e) P. Comba, I.I. Creaser, L.R. Gahan, J.M. Harrowfield, G.A. Lawrance, L.L. Martin, A.W.H. Mau, A.M. Sargeson, W.H.F. Sasse, M.R. Snow, *Inorg. Chem.*, **25**, 384, 1986.
217. P.A. Lay, A.W.H. Mau, W.H.F. Sasse, I.I. Creaser, L.R. Gahan, A.M. Sargeson, *Inorg. Chem.*, **22**, 2347, 1983; I.I. Creaser, L.R. Gahan, R.J. Geue, A. Launikonis, P.A. Lay, J.D. Lydon, M.G. McCarthy, A.W.H. Mau, A.M. Sargeson, W.H.F. Sasse, *Inorg. Chem.*, **24**, 2671, 1985; V. Balzani, N. Sabbatini, F. Scandola, *Chem. Rev.*, **86**, 319, 1986.
218. J.C. Rodriguez-Ubis, B. Alpha, D. Plancherel, J.M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 2264, 1984.
219. A. Caron, J. Guilhem, C. Riche, C. Pascard, B. Alpha, J.M. Lehn, J.C. Rodriguez-Ubis, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 1577, 1985.
220. B. Alpha, J.M. Lehn, G. Mathis, *Angew. Chem.*, **99**, 259, 1987.
221. a) D.H. Busch, *Pure Appl. Chem.*, **52**, 2477, 1980; D.H. Busch, C. Cairns, *Progress in Macrocyclic Chemistry*, vol. 3, Eds R.M. Izatt, J.J. Christensen, John Wiley et Sons, New York, 1981; b) J.C. Stevens, P.J. Jackson, W.P. Schammel, G.G. Christoph, D.H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3283, 1980; c) J.C. Stevens, D.H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3285, 1980; d) N. Herron, D.H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1236, 1981; e) D.H. Busch, S.C. Jackels, R.C. Callahan, J.J. Grzybowski, L.L. Zimmer, M. Kojima, D.J. Olszanski, W.P. Schammel, J.C. Stevens, K.A. Holter, J. Mocak, *Inorg. Chem.*, **20**, 2834, 1981; f) D.H. Busch, G.C. Christoph, L.L. Zimmer, S.C. Jackels, J.J. Grzybowski, R.C. Callahan, M. Kojima, K.A. Holter, J. Mocak, N. Herron, M. Chavan, W.P. Schammel, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5107, 1981.
222. J.H. Cameron, M. Kojima, B. Korybut-Daszkiewicz, B.K. Coltrain, T.J. Meade, N.W. Alcock, D.H. Busch, *Inorg. Chem.*, **26**, 427, 1987.
223. a) J.S. Lindsey, D.C. Mauzerall, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4498, 1982. b) J.S. Lindsey, D.C. Mauzerall, H. Linschitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6528, 1983.

224. a) J. Weiser, H.A. Staab, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 623, 1984; B. Morgan, D. Dolphin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 1003, 1985; b) J.E. Baldwin, P. Perlmutter, *Topics in Current Chem.*, **121**, 181, 1984; E. Tsuchida, H. Nishide, *Topics in Current Chem.*, **132**, 63, 1986.
225. J.C. Tolle, M.A. Staples, E.R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6883, 1982; « *Conformation in Biology* » Eds. R. Srinivasan, R.H. Sarma, Adenine Press N.Y. 1983, p. 147.
226. a) M. Eigen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **3**, 1, 1964; b) S. Scheiner, *Acc. Chem. Res.*, **18**, 174, 1985.
227. a) J.J. Delpuech, G. Serratrice, A. Strich, A. Veillard, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 817, 1972; *Molecular Physics*, **29**, 849, 1975; b) S. Scheiner, L.B. Harding, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2169, 1981; S. Scheiner, *J. Phys. Chem.*, **86**, 376, 1982.
228. a) J. Rozière, C. Belin, M.S. Lehman, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 388, 1982; b) D.J. Jones, I. Brach, J. Rozière, *J. Chem. Soc., Dalton*, 1795, 1984.
229. A.J. Kresge, *Acc. Chem. Res.*, **8**, 354, 1975; *Pure Appl. Chem.*, **53**, 189, 1981.
230. J.R. de la Vega, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 185, 1982 et réf. citées; J.H. Busch, J.R. de la Vega, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2397, 1977.
231. J.M. Lehn, *Topics Current Chem.*, **15**, 311, 1970 et réf. citées.
232. a) R.W. Alder, P.S. Bowman, W.R.S. Steele, D.R. Wintermann, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 723, 1968; b) H. Einspahr, J.B. Robert, R.E. Marsh, J.D. Roberts, *Acta Cryst.*, **B29**, 1611, 1973; c) D.E. Fenton, M.R. Truter, B.L. Vickery, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 93, 1971; M.R. Truter, B.L. Vickery, *J. Chem. Soc., Dalton*, 395, 1972.
233. R.W. Alder, M.R. Bryce, N.C. Goode, N. Miller, J. Owen, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 2840, 1981; H.A. Staab, T. Saupe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 865, 1988.
234. F. Hibbert, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1862, 1974; A. Awwal, F. Hibbert, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1589, 1977; R.W. Alder, N.C. Goode, N. Miller, F. Hibbert, K.P.P. Hunte, H.J. Robbins, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 89, 1978; F. Hibbert, K.P.P. Hunte, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1895, 1983.
235. F. Hibbert, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 115, 1984; *Adv. Phys. Org. Chem.*, **22**, 113, 1986.
236. E. Haselbach, A. Henriksson, F. Jachimowicz, J. Wirz, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 1757, 1972.
237. a) J. Clark, D.D. Perrin, *Quat. Rev.*, **18**, 295, 1964; b) E.Q. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **38**, 1503, 1916; c) N. Bjerrum, *Zeit. Phys. Chem.*, **106**, 219, 1923; d) L. Meites, *J. Chem. Ed.*, **49**, 682, 1972; e) H. Ogino, *Inorg. Chem.*, **19**, 1619, 1980; f) G. Soula, *J. Org. Chem.*, **50**, 3717, 1985; g) G. Wipff, J.M. Wurtz, *New J. Chem.*, **13**, 807, 1989; h) G. Anderegg, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1790, 1981; J.H. Burns, C.F. Baes Jr., *Inorg. Chem.*, **20**, 616, 1981.
238. a) R.C. Lord, M.N. Siamwiza, *Spectrochim. Acta*, **31A**, 1381, 1975; b) G. Wipff, P.A. Kollman, J.M. Lehn, *J. Mol. Struct.*, **93**, 153, 1983; c) G. Wipff, P. Kollman, *Nouv. J. Chimie*, **9**, 457, 1985.
239. a) B.G. Cox, D. Knop, H. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6002, 1978; b) R. Pizer, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4239, 1978.
240. a) B.G. Cox, J. Murray-Rust, P. Murray-Rust, N. van Truong, H. Schneider, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 377, 1982; b) B.G. Cox, N. van Truong, H. Schneider, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 515, 1983; c) B. Metz, D. Moras, R. Weiss, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 423, 1976.
241. J. Cheney, J.P. Kintzinger, J.M. Lehn, *Nouv. J. Chimie*, **2**, 411, 1978.
242. P.B. Smith, J.L. Dye, J. Cheney, J.M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6044, 1981.

243. H.J. Brügge, D. Carboo, K. von Deuten, A. Knöchel, J. Kopf, W. Dreissig, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 107, 1986.
244. R. Geue, S.H. Jacobson, R. Pizer, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1150, 1986.
245. R.W. Alder, A.G. Orpen, R.B. Sessions, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 999, 1983.
246. R.W. Alder, R.E. Moss, R.B. Sessions, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1000, 1983.
247. a) B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, *Tetrahedron Letters*, **34**, 2885, 2889, 1969; b) *Tetrahedron*, **29**, 1647, 1973.
248. B. Metz, D. Moras, R. Weiss, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 444, 1971.
249. a) B. Metz, D. Moras, R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1806, 1971; b) L. Pauling « *The nature of the Chemical Bond* », Cornell University Press, 1960.
250. L.G. Sillen, A.E. Martell, *Chem. Soc. Spec. Publ. n° 17*, 1964, n° 25, 1971.
251. N.K. Dalley, « Structural studies of synthetic macrocyclic molecules and their cation complexes », In : « *Synthetic multidentate macrocyclic compounds* », R.M. Izatt, J.J. Christensen eds, N.Y. Acad. Press, 1978.
252. a) R.M. Izatt, D.J. Eatough, J.J. Christensen, *Structure and bonding*, **16**, 161, 1973; R.M. Izatt, R.E. Terry, B.L. Haymore, L.D. Hansen, N.K. Dalley, A.G. Avondet, J.J. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7620, 1976; R.M. Izatt, L.D. Hansen, D.J. Eatough, J.S. Bradshaw, J.J. Christensen, « *Metal-Ligand Interactions in Organic Chemistry and Biochemistry* ». Eds B. Pullman, N. Goldblum, D. Reidel, Publishing Company 1976, p. 337; b) N.K. Dalley, D.E. Smith, R.M. Izatt, J.J. Christensen, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 90, 1972.
253. H.K. Frensdorff, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 600, 1971.
254. J.D. Lamb, R.M. Izatt, C.S. Swain, J.J. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 475, 1980.
255. R. Ungaro, B. El Haj, J. Smid, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5198, 1976.
256. F. De Jong, D.N. Reinhoudt, *Advances in Physical Organic Chemistry*, vol. 17, 1980, p. 279. Academic Press; R.M. Izatt, J.S. Bradshaw, S.A. Nielsen, J.D. Lamb, J.J. Christensen, *Chem. Rev.*, **85**, 271, 1985.
257. G. Wipff, P.A. Kollman, J.M. Lehn, *J. Mol. Struct.*, **93**, 153, 1983.
258. a) P. Groth, *Acta Chem. Scand.* **A35**, 463, 1981; b) J. Massaux, J.F. Desreux, G. Duyckaerts, *J. Chem. Soc., Dalton*, 865, 1980; c) P. Groth, *Acta Chem. Scand.*, **25**, 725, 1971; d) P. Groth, *Acta Chem. Scand.*, **A35**, 460, 1981; e) K.M. Aalmo, J. Krane, *Acta Chem. Scand.*, **A36**, 219, 1982; f) *ibid.* 227.
259. a) W.E. Bunney Jr., D.L. Murphy, « The Neurobiology of Lithium », *Neurosciences Research Program Bull.*, **14**, 1976; b) M.T. Doig III, M.G. Heyl, D.F. Martin, *J. Chem. Ed.*, **50**, 343, 1973; c) G. Shoham, W.N. Lipscomb, U. Olsher, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 208, 1983; d) E.M. Holt, G.D. Malpass Jr., R.G. Ghirardelli, R.A. Palmer, B. Rubin, *Acta Cryst.*, **C40**, 394, 1984; *ibid.* **C40**, 396; e) K. Kobiro, T. Matsuoka, S. Takada, K. Kakiuchi, Y. Tobe, Y. Odaira, *Chem. Letters*, 713, 1986; f) U. Olsher, J. Jagur-Grodzinski, *J. Chem. Soc., Dalton*, 501, 1981.
260. C.J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 7017, 1967; C.J. Pedersen, H.K. Frensdorff, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **11**, 16, 1972.
261. R.M. Izatt, R.E. Terry, D.P. Nelson, Y. Chan, D.J. Eatough, J.S. Bradshaw, L.D. Hansen, J.J. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7626, 1976.
262. D.M. Dishong, G.W. Gokel, *J. Org. Chem.*, **47**, 147, 1982.
263. J.D. Lin, A.I. Popov, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3773, 1981.
264. a) K.H. Wong, G. Konizer, J. Smid, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 666, 1970; b) A. Hofmanova, J. Koryta, M. Brezina, M.L. Mittal, *Inorg. Chim. Acta* **28**, 73, 1978; I.M. Kolthoff, M.K. Chantooni, *Anal. Chem.* **52**, 1039, 1980.

265. J.M. Lehn, J.P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6700, 1975.
266. J.M. Lehn, *Pure Appl. Chem.*, **51**, 979, 1979.
267. J.J. Daly, P. Schönholzer, J.P. Behr, J.M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1444, 1981.
268. J.P. Behr, J.M. Lehn, D. Moras, J.C. Thierry, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 701, 1981.
269. J.M. Lehn, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 871, 1978.
270. J.P. Behr, J.M. Lehn, P. Vierling, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1853, 1982.
271. L.A. Frederick, T.M. Fyles, N.P. Gurprasad, D.M. Whitfield, *Canad. J. Chem.*, **59**, 1724, 1981.
272. T.M. Fyles, V.A. Malik-Diemer, D.M. Whitfield, *Canad. J. Chem.*, **59**, 1734, 1981; T.M. Fyles, V.A. Malik-Diemer, C.A. McGavin, D.M. Whitfield, *Canad. J. Chem.*, **60**, 2259, 1982.
273. A. Hriciga, J.M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **80**, 6426, 1983.
274. T.M. Fyles, C.A. McGavin, D.M. Whitfield, *J. Org. Chem.*, **49**, 753, 1984.
275. D.J. Cram, J.M. Cram, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 8, 1978 et réf. citées.
276. D.A. Laidler, J.F. Stoddart, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 481, 1977.
277. J.P. Behr, J.M. Lehn, P. Vierling, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 621, 1976.
278. a) O. Nagano, A. Kobayashi, Y. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **51**, 790, 1978; b) K.N. Trueblood, C.B. Knobler, D.S. Lawrence, R.V. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1355, 1982; c) I. Goldberg, « *Inclusion Compounds* », Eds J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. MacNicol, Academic Press, vol. 2, 1984, p. 261.
279. K. Madan, D.J. Cram, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 427, 1975; E.P. Kyba, R.C. Hegelson, K. Madan, G.W. Gokel, T.L. Tarnowski, S.S. More, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2564, 1977.
280. a) J.M. Lehn, P. Vierling, R.C. Hayward, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 296, 1979; b) J.W.H.M. Uiterwijk, S. Harkema, J. Geevers, D.N. Reinhoudt, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 200, 1982.
281. S.R. Cooper, *Acc. Chem. Res.*, **21**, 141, 1988.
282. S. Shinkai, T. Nagaji, T. Ogawa, K. Shigematsu, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 111, 1981; S. Shinkai, O. Manabe, *Topics in Current Chem.*, **121**, 67, 1984.
283. a) D.J. Cram, T. Kaneda, R.C. Helgeson, G.M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6752, 1979; b) K.N. Trueblood, C.B. Knobler, E. Maverick, R.C. Helgeson, S.B. Brown, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5594, 1981; c) D.J. Cram, K.N. Trueblood, *Topics in Current Chem.*, **98**, 43, 1981; D.J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 1039, 1986; d) D.J. Cram, G.M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3657, 1985; e) B.G. Cox, J. Garcia-Rosas, H. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1054, 1981.
284. E. Grell, T. Funck, F. Eggers, « *Membranes* » vol. 3, Ed. G. Eisenman, Marcel Dekker Inc. New York 1975, p. 1; R.M. Izatt, J.S. Bradshaw, S.A. Nielsen, J.D. Lamb, J.J. Christensen, D. Sen, *Chem. Rev.*, **85**, 271, 1985.
285. a) G. Anderegg, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 1218, 1975; b) F. Arnaud-Neu, B. Spiess, M.J. Schwing-Weill, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2633, 1977.
286. J.M. Lehn, F. Montavon, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1566, 1976; **61**, 67, 1978.
287. a) W.E. Morf, W. Simon, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 794 et 2683, 1971; S. Goldman, R.G. Bates, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 1476, 1972; b) C. Hansch, *Acc. Chem. Res.*, **2**, 232, 1969; c) B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 15, 1973; d) N.L. Ott, C.L. Barnes, R.W. Taylor, D. van der Helm, *Acta Cryst.*, **B38**, 2277, 1982; e) H.J. Buschmann, *Inorg. Chim. Acta*, **134**, 225, 1987.

288. O.A. Gansow, A.R. Kausar, K.M. Triplett, M.J. Weaver, E.L. Yee, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7087, 1977; E.L. Yee, O.A. Gansow, M.J. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2278, 1980; b) J.C. Bünzli, D. Wesser, *Coord. Chem. Rev.*, **60**, 191, 1984.
289. E. Kauffmann, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1099, 1976.
290. H.G. Hertz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **9**, 124, 1970.
291. B.G. Cox, A.J. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6879, 1973.
292. a) R.M. Izatt, R.E. Terry, B.L. Haymore, L.D. Hansen, N.K. Dalley, A.G. Avondet, J.J. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7620, 1976; b) G. Michaux, J. Reisse, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6895, 1982; c) Y. Inoue, T. Hakushi, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 935, 1985.
293. W.H. Müller, *Naturwiss.*, **57**, 248, 1970.
294. a) A. Knöchel, R.D. Wilken, *J. Radioanal. Chem.*, **32**, 345, 1976; b) K.G. Heumann, *Topics Current Chem.* **127**, 77, 1985.
295. B.G. Cox, *Annual Reports on the Progress of Chemistry*, Section C, **81**, 43, 1984.
296. I.O. Sutherland, *Chem. Soc. Rev.*, **15**, 63, 1986; *J. Chem. Soc., Faraday I*, **82**, 1145, 1986.
297. J.M. Lehn, *Science*, **227**, 849, 1985; B. Dietrich, *J. Chem. Ed.*, **62**, 954, 1985; P.G. Potvin, J.-M. Lehn, « *Synthesis of Macrocycles : The Design of Selective Complexing Agents* », Eds. R.M. Izatt, J.J. Christensen, John Wiley and Sons Inc. 1987, p. 167; J.M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 89, 1988; D.J. Cram, *ibid*, 1009; C.J. Pedersen, *ibid* 1021. G.W. Gokel, S.H. Korseniowski, « *Macrocyclic Polyether Syntheses* », Springer-Verlag 1982; L.F. Lindoy, « *The chemistry of macrocyclic ligand complexes* », Cambridge University Press 1989.
298. M. Okahara, Y. Nakatsuji, *Topics Current Chem.* **128**, 37, 1985; T.M. Fyles, « *Bioorganic Chemistry Frontiers* », vol. 1, Springer-Verlag, 1990, p. 71.
299. H.G. Löhr, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.* **18**, 65, 1985; D.B. Gomis, E.F. Alonso, E.A. Garcia, P.A. Abrodo, *Talanta*, **36**, 1237, 1989.
300. W.P. Weber, G.W. Gokel, « *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis* », Springer-Verlag 1977; R.M. Kellog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23**, 782, 1984.
301. J.L. Dye, M.G. Debacker, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **38**, 271, 1987; J.D. Corbett, *Chem. Rev.*, **85**, 383, 1985.

Illustrations : crédits spéciaux

*Les figures suivantes sont reproduites
grâce à l'autorisation de l'American Chemical Society :*

I, 1, 13	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 96 , 1422, © 1974).
I, 1, 13	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 97 , 4960 © 1975).
I, 2, 12	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 101 , 5736 © 1979).
I, 2, 18, 19	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 97 , 3313, 3321, 5831, 5834 © 1975).
I, 2, 34	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 96 , 1973, © 1974; 99 , 905 © 1977).
I, 2, 35	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 96 , 6792 © 1974).
I, 2, 36	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 103 , 2905 © 1981).
I, 3, 6	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 55 , 5023, 5031, 5039, 5043 © 1933).
I, 3, 7	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 57 , 929 © 1935).
I, 3, 24	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 99 , 8366 © 1977).
I, 3, 36	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 103 , 7339 © 1981).
I, 3, 40	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 103 , 6133 © 1981).
I, 3, 59, 60	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 101 , 1622 © 1979).
I, 3, 59, 60	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 102 , 3283, 3285 © 1980).
I, 3, 67, 68	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 92 , 2132, 2133 © 1970).
I, 3, 76	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 97 , 6540 © 1975).
I, 3, 84 à 86	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 102 , 6046 © 1980).
I, 3, 87	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 103 , 3782 © 1981).
I, 3, 97	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 103 , 5594 © 1981).
I, 3, 100	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 89 , 2495, 7017 © 1967).
I, 3, 121	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 103 , 2780 © 1981).
I, 3, 130 à 133	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 103 , 5183 © 1981).
I, 3, 136	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 96 , 5614 © 1974).
I, 3, 137	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 97 , 653 © 1975).
I, 3, 138	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 97 , 654 © 1975).
I, 3, 151, 152	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 102 , 7578 © 1980).
I, 3, 164 à 168	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 99 , 7359 © 1977).
I, 3, 169 à 171	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 101 , 4013 © 1979).
I, 3, 172, 173	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 104 , 2064 © 1982).
II, 1, 11	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 97 , 3462 © 1975).
II, 1, 25, 26	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 103 , 701 © 1981).
II, 1, 30	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 106 , 1280 © 1981).
II, 1, 36	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 104 , 4540 © 1982).
II, 1, 41	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 96 , 2268 © 1974).
II, 2, 8	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 97 , 4379 © 1975).
II 2, 12	(<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 103 , 5880 © 1980).

- II, 2, 13 (J. Am. Chem. Soc., **104**, 4085 © 1982).
 II, 2, 15 (J. Am. Chem. Soc., **102**, 2704 © 1980).
 II, 3, 4, 6 (J. Am. Chem. Soc., **90**, 2428, 2429, 2431 © 1968).
 II, 3, 14 (J. Am. Chem. Soc., **103**, 5161 © 1981).
 II, 3, 24, 25 (J. Am. Chem. Soc., **94**, 7184 © 1972).
 II, 3, 51, 52 (J. Am. Chem. Soc., **101**, 1047 © 1979).
 II, 3, 58 (J. Am. Chem. Soc., **99**, 3181 © 1977).
 II, 3, 74 (J. Am. Chem. Soc., **104**, 4498 © 1982).
 II, 3, 75 (J. Am. Chem. Soc., **104**, 6883 © 1982).
 II, 3, 97 (J. Am. Chem. Soc., **103**, 6044 © 1981).
 II, 3, 98 (J. Am. Chem. Soc., **108**, 107 © 1986).
 II, 3, 103 (J. Am. Chem. Soc., **93**, 1806 © 1971).
 II, 3, 107 (J. Am. Chem. Soc., **102**, 475 © 1980).
 II, 3, 121 (J. Am. Chem. Soc., **104**, 1355 © 1982).
 II, 3, 123 (J. Am. Chem. Soc., **103**, 111 © 1981).
 II, 3, 124, 125 (J. Am. Chem. Soc., **101**, 6752 © 1979).
 II, 3, 124, 125 (J. Am. Chem. Soc., **103**, 5594 © 1981).

 I, 1, 13 (J. Org. Chem., **42**, 3733 © 1977).
 I, 3, 33 (J. Org. Chem., **46**, 4662 © 1981).
 I, 3, 108 (J. Org. Chem., **44**, 3812 © 1979).
 I, 3, 161 à 163 (J. Org. Chem., **46**, 3204, 3209 © 1981).
 II, 3, 32 à 36 (J. Org. Chem., **39**, 2351 © 1974; **45**, 1177 © 1980).
 II, 3, 37 (J. Org. Chem., **43**, 409 © 1978).
 II, 3, 113 (J. Org. Chem., **47**, 147 © 1982).

 I, 3, 45, 46 (Inorg. Chem., **13**, 2494 © 1974).
 II, 1, 9 (Inorg. Chem., **13**, 2826 © 1974).
 II, 1, 24 (Inorg. Chem., **14**, 734 © 1975).
 II, 3, 61 (Inorg. Chem., **27**, 2496 © 1988).

 I, 1, 9 (Acc. Chem. Res., **14**, 95 © 1981).
 I, 2, 1, 2 (Acc. Chem. Res., **10**, 173 © 1977).
 II, 2, 45 (Acc. Chem. Res., **14**, 356 © 1981).
 II, 3, 80 à 84 (Acc. Chem. Res., **15**, 185 © 1982).
 II, 3, 101 (Acc. Chem. Res., **11**, 392 © 1978).

 I, 3, 80 (Chem. Rev., **77**, 513 © 1977).

 II, 2, 42 (Biochem., **13**, 5249 © 1974).

 I, 2, 21 (Chem. Phys. Letters, **77**, 73 © 1981).

*Les figures suivantes sont reproduites
grâce à l'autorisation de MacMillan J. Ltd :*

- II, 1, 27 (Nature, **295**, 526 © 1982).
 II, 2, 46 (Nature, **300**, 325 © 1982).

*La figure suivante est reproduite grâce à l'autorisation
de l'American Association for the Advancement of Science (AAAS) :*

- II, 2, 9, 10 (Science, **176**, 911 © 1972).

*Les figures suivantes sont reproduites
grâce à l'autorisation de Pergamon J. Ltd :*

- I, 1, 12 (Tetrahedron Letters, 2885 © 1969).
 I, 3, 39 (Tetrahedron Letters, 5019 © 1979).
 I, 3, 62, 63 (Tetrahedron Letters, **23**, 5291 © 1982; **24**, 5095 © 1983).
 I, 3, 73, 74 (Tetrahedron Letters, 1469 © 1977).
 I, 3, 81 (Tetrahedron Letters, 1493 © 1969).
 I, 3, 83 (Tetrahedron Letters, 4043 © 1973).
 I, 3, 91 (Tetrahedron Letters, 1591 © 1968).
 I, 3, 105 (Tetrahedron Letters, 2591 © 1979; **22**, 5035 © 1981).
 I, 3, 110 (Tetrahedron Letters, 2279 © 1979).
 I, 3, 111 (Tetrahedron Letters, 465 © 1979).
 I, 3, 113 (Tetrahedron Letters, 2629 © 1979).
 I, 3, 142 (Tetrahedron Letters, 3409 © 1976).
 I, 3, 158 (Tetrahedron Letters, 2455 © 1976).
 I, 3, 178 (Tetrahedron Letters, **22**, 2575 © 1981).
 I, 3, 179 (Tetrahedron Letters, 3857 © 1974).
 I, 3, 183 (Tetrahedron Letters, **27**, 4825, 5691, 5695 © 1986).
 I, 3, 187 (Tetrahedron Letters, 1669 © 1976).
 I, 3, 188 (Tetrahedron Letters, 3971 © 1980).
 I, 3, 189 (Tetrahedron Letters, 841 © 1980).
 I, 3, 190 (Tetrahedron Letters, 4931 © 1980).
 I, 3, 193 (Tetrahedron Letters, 2045 © 1980).
 I, 3, 197 (Tetrahedron Letters, 4083 © 1966).
 I, 3, 199 (Tetrahedron Letters, 3065 © 1975; **22**, 4275 © 1981; **24**, 3485 © 1983).
 I, 3, 200 (Tetrahedron Letters, **25**, 2183 © 1984).
 I, 3, 201 (Tetrahedron Letters, **28**, 527 © 1987).
 I, 3, 203 (Tetrahedron Letters, **23**, 2723 © 1982).
 I, 3, 204 (Tetrahedron Letters, **25**, 1707 © 1984).
 II, 1, 28 (Tetrahedron Letters, **22**, 2623 © 1981).
 II, 1, 40 (Tetrahedron Letters, 2885 © 1969).
 II, 3, 15, 16 (Tetrahedron Letters, **22**, 3039 © 1981).
 II, 3, 31 (Tetrahedron Letters, **26**, 1787 © 1985).
 II, 3, 42, 43 (Tetrahedron Letters, **27**, 4099 © 1986).
 II, 3, 49 (Tetrahedron Letters, **22**, 3035 © 1981).
 II, 3, 100 (Tetrahedron Letters, 2885, 2889 © 1969).

 I, 1, 12 (Tetrahedron, **29**, 1629 © 1973).
 I, 2, 4 (Tetrahedron, **27**, 2561 © 1971).
 I, 3, 37 (Tetrahedron, **41**, 643 © 1985).
 I, 3, 99, 103 (Tetrahedron, **36**, 461 © 1980).
 I, 3, 176 (Tetrahedron, **33**, 2615 © 1977).
 II, 2, 6, 7 (Tetrahedron, **30**, 1871 © 1974).
 II, 3, 8 (Tetrahedron, **29**, 1629 © 1973).
 II, 3, 100 (Tetrahedron, **29**, 1647 © 1973).

Nous avons fait tout ce qui était en notre pouvoir pour obtenir les autorisations de reproduction nécessaires pour cet ouvrage. Toute omission qui nous sera signalée se verra rectifiée dans la prochaine édition.

INDEX

- Activation des ω -hydroxyacides : 118, 123-143
- Activation inverse des ω -hydroxyacides : 138
- Alaméthicine : 253
 - formation du canal : 254-257
- Ammonium : complexes avec les nactines : 247
 - complexes avec les éthers-couronnes : 356
- Anion
 - effet de l'anion sur la complexation : 194
 - complexation des anions : 100, 212, 286
- Annulènes : 165
- Ansamycines : 161
- Antamanide : 232-235
- Anthracéno-cryptant : 268-270
- Antibiotiques : 219, 222-232, 235, 244-248
- Arséno-macrocycles : 101
- Autocomplexes : 17
- Auto-extinction de fluorescence : 22
- Aza-macrocycles : 99, 211
- Aza-oxa-macrocycles : 210, 213
- Azobenzène-cryptant : 267
- Azobenzène : mécanisme d'isomérisation : 266
- Beauvericine : 229
- Bis-polyéthers macrocycliques : 190, 198, 358
- Calixarènes : 90-92
- Canal moléculaire en phase solide : 201
- Canaux moléculaires : 250-257
- Canaux moléculaires synthétiques : 257
- Catalyse par transfert de phase solide-liquide : 149
- Catalyse triphasique : 147
- Caténanes : 76-78
- Cations métalliques comme support externe : 62-73
- Cavitants : 94-96
- Cembranoïdes : 166-168
- Chaleur de combustion des cycloalcanes : 4
- Chloration à distance : 34
- Cinétique de cyclisation : 6, 10, 13
- Clathro-chélate : 305
- Clé et serrure : XIX, 185
- Complexes de transfert de charge : 16
- Complémentarité cavité-cation : 185-194
- Complexation-macrocycles : 185-217
 - stabilité, sélectivité : 337-364
 - effet des groupes latéraux : 200-205
 - des oniums : 356
 - participation de molécules d'eau : 197-200
- Complexes dinucléaires : 69, 71, 193, 194, 304
- Complexes de stœchiométrie $L/M^+ = 2/1$: 188, 345
- Concentration effective : 27
- Condensation
 - acyloïne : 14, 40
 - phénol-aldéhyde : 89
 - phénol-formaldéhyde : 90
 - vératrol-formaldéhyde : 92
 - de deux tripodes : 282-287
 - (1 + 1) ou (2 + 2) : 67-73
 - tétrapyrrolique : 80

- Conformation
 - macrocycles : 185-188
 - cryptants : 263, 323, 331, 334
- Constante de cyclisation : 6
- Contraction de cycle : 72, 143
- Couplage oxydant : 154, 165, 287
- Coupure d'un système bicyclique : 49-54
- Cryptants : 259
 - conformation : 263, 323, 331, 334
 - diaza-polyoxa : 262
 - polyaza-polyoxa : 265
 - diaza-oxa-thia : 264
 - substitués : 265
 - fonctionnalisés : 279
 - photoactifs : 268, 302
 - lipophiles : 265
 - synthèse sous haute pression : 270
 - synthèse en continu : 263
 - propriétés acido-basiques : 320-327
 - [1,1,1] : 327-333
 - formes protonées : 324-333
- Cryptate de proton
 - structures aux rayons X : 331
- Cryptates de cations
 - formation : 333
 - conformation : 334
 - structures, étude comparative : 335
- Cryptates des cations lourds et de transition : 367
- Cryptophanes : 94
- Cyclisation
 - à un composant : 13
 - à deux composants : 14
 - sous contrôle conformationnel : 24
 - sous contrôle diffusionnel : 16
 - temporaire : 100
 - sur support : 44
 - sur polymère : 41, 151
 - sur support interne : 44, 46-54
 - sur support externe : 45, 54-78
 - influences diverses : 14
- Cyclooligomérisation : 108-112
- Cyclopeptides : 163
 - synthèse sur polymère : 41
 - de la sarcosine : 240
- Cyclotrivératrylène : 92
- Dépolymérisation : 42
- Depsides : 244-250
- Depsipeptides : 222-232
- Deuxième couche de coordination : 205
- Diaza-bicyclo [k,l,m] alcanes : 262, 290
- Dimère de la gramicidine A : 251
- Dimère sandwich : 189
- Distannoxane : 54-61
- Double activation : 123
- Eau : participation à la complexation : 197-200
- Echange intramoléculaire d'électron : 24
- Effet césium : 119
- Effet hyper-entropique : 41
- Effet macrobicyclique : 367
- Effet macrocyclique : 345, 367
- Effet tunnel : 312
- Effet template : 62, 294
- Endo et exo-support : 44, 45
- Enniatine : 229, 231, 364
- Entérobactine : 60
- Enthalpie et entropie d'activation : 8
- Enthalpie et entropie de complexation : 375
- Eponges à proton : 317
- Excimères et exciplexes : 19
- Extension de cycle : 44, 46-54, 143
- Extinction de fluorescence : 22, 23
- Extinction de phosphorescence : 26
- Ferrocène-cryptant : 266
- Fluorescence
 - extinction : 22,23
- Fluorescence d'excimères : 19
- Fonctionnalisation à distance : 28-37
 - oxydation par CrO₃ : 28
 - photochimique : 30
 - chloration : 34
- Gem-diméthyle : 11
- Gramicidines : 251
- Gramicidines S : 235
- Groupes rigides : 9
- Haute dilution : 39-42, 262
- Hétéro-atomes, influence sur la formation des cycles : 8
- Hydrocarbures macrobicycliques : 274, 283

- Influence de l'anion sur la structure des complexes : 194
- Interactions
transannulaire : 6
donneur-accepteur : 16
latérale : 200-205
- Inversion de l'azote dans les cryptants : 263
- Ionophores naturels : 219-257
- Isomérisation homéomorphe dans les systèmes bicycliques : 264, 273
- Lactames macrocycliques : 157-163
- Lactones macrocycliques : 117-157
- Lactonisation par formation de liaison carbone-carbone : 151
- Lariats : 101, 203
- Liaison hydrogène : 74, 198, 205, 208, 213, 224, 235
dans les polypeptides : 221
symétrique : 311
- Macrobicycle 204
stratégie de synthèse : 205
à sites rédox : 266, 281
- Macrocycles
phénol-aldéhyde : 89
formation par coupure d'un système bicyclique : 49
à fonctions latérales : 101, 200
hydrocarboné : 165
chiral : 200
- Macrolactones : 117, 151
- Macrolides polyéniques : 155
- Macropolycycles : 56, 212
- Métalloïdes (support externe) : 54
- Métathèse intramoléculaire : 79
- Molarité effective : 27
- Moule chimique : 54
- Nactines : 244, 364
analogues synthétiques : 248
- Nonactine : 244, 364
- Obturation : 3, 260
- Obturation par tripodes : 287
- Oniums (complexation) : 208, 356
- Orientation des condensations : (1 + 1)
ou (2 + 2) : 67
- Oxydation à distance par CrO_3 : 28
- Oxyde d'éthylène (cyclooligomérisation) : 108
- Oxyde de dibutylétain : 56, 133
- Peptides : 124, 220
cyclopeptides : 41, 163
prolinomycine : 239
bicyclique : 307
cyclopeptide chargé : 240
cyclopeptide de la sarcosine : 240
- Piézo-chimie : 270
- Phosphorescence (extinction) : 26
- Photocyclisation : 154
- Polyaza-macrocycles : 99, 211
- Polyéthers macrocycliques : 98, 102
- Polymère (cyclisation sur) : 41, 151
- Porphyrines : 80-85
- Porphyrine-quinone : 306
- Potentiel rédox en fonction de la taille du ligand : 297, 375
- Protonation des cryptants : 320
constantes : 321
cinétiques : 324, 327
- Pyridino-cryptant : 288
- Récepteurs spécifiques de Li^+ : 346
- Relais radicalaire dans la chloration à distance : 34
- Rifamycines : 161
- Sarcophagine : 300
- Sarcosine (cyclopeptides) : 240
- Sélectivité (de complexation) : 337-355, 358-379
- Sépulchrates : 294-302
- Silazanes : 54, 61, 162
- Siladithianes : 54, 61
- Soufre (extrusion) : 101
- Sphérants : 96, 360
- Stabilité (constantes)
cryptants : 365-379
macrocycles : 337-359
macrocycles naturels : 364
sphérants : 360
- Stannoxanes : 56
- Stéroïdes (fonctionnalisation à distance) : 32-36
- Superstructure : 74, 303

- Support
 - externe : 45, 54-78, 294-305
 - interne : 44, 46-54, 290-294
 - métalloïdique : 45, 54-62
 - polymérique : 41, 151
- Supramoléculaire : XIII
- Suzukacilline : 253
- Tartro-couronne : 106, 200, 351-357
- Template (effet) : 45, 62, 294
- Tension d'un cycle : 4
- Terres rares : 375, 378
- Têtes de pont (des macrobicycles)
 - azote : 262-271
 - carbone : 261, 271-278
 - carbone-azote : 278
- Tétrahétérocycliques (macrocycles) : 85
- Tétranactine : 244
- Tétraoxaquatérènes : 86
- Tétrapyrrole : 85
- Tétrathiaquatérènes : 87
- Thiaporphyrines : 84
- Thiolactones : 156
- Transamidation : 46
- Transamination : 66, 70
- Transestérification : 42
- Translactonisation : 143
- Transfert de charge : 16
- Transfert d'électron : 23, 24, 298
- Transfert de proton : 309-320, 323-331
 - $\text{NH}_4^+ \cdots \text{NH}_3$: 310
 - intramoléculaire : 315, 329
 - très lent : 317, 325, 329
 - dans les cryptates de proton : 328
- Trichothécènes : 155
- Valinomycine : 223-229
 - K^+ : 225, 364
 - Na^+ : 228, 364
- Zip (Réaction) : 46-49